

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4978464号
(P4978464)

(45) 発行日 平成24年7月18日 (2012. 7. 18)

(24) 登録日 平成24年4月27日 (2012. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/20 (2006. 01)

C O 7 D 277/46 (2006. 01)

A 6 1 K 31/426 (2006. 01)

C O 7 D 417/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/427 (2006. 01)

C O 7 D 277/46 C S P

A 6 1 K 31/426

C O 7 D 417/06

A 6 1 K 31/427

A 6 1 P 1/16

請求項の数 2 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-504792 (P2007-504792)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月27日 (2005. 7. 27)
 (65) 公表番号 特表2008-508188 (P2008-508188A)
 (43) 公表日 平成20年3月21日 (2008. 3. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2005/014136
 (87) 国際公開番号 W02006/011631
 (87) 国際公開日 平成18年2月2日 (2006. 2. 2)
 審査請求日 平成20年6月24日 (2008. 6. 24)
 (31) 優先権主張番号 2004904196
 (32) 優先日 平成16年7月27日 (2004. 7. 27)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 井上 隆幸
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内
 (72) 発明者 東條 隆
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内
 (72) 発明者 森田 真正
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 V A P - 1 阻害剤活性を有するチアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } ブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド、

(3 R) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N ,

N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、
 (3 S) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N ,

N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、
 N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、または

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4

10

20

- ニトロベンズアミド、
またはその医薬上許容され得る塩。

【請求項 2】

V A P - 1 阻害剤としての医薬を製造するための、N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、
N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } ブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、
2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド、
(3 R) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N ,
N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、
(3 S) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N ,
N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、
N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、または
N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - ニトロベンズアミド、

またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管接着タンパク質 - 1 阻害剤として有用な化合物またはその医薬上許容され得る塩；当該化合物またはその塩を活性成分として含む医薬組成物；血管接着タンパク質 - 1 関連疾患、特に黄斑浮腫の予防または治療方法；当該化合物、その塩または組成物の使用などに関する。

【背景技術】

【0002】

血管接着タンパク質 - 1 (以下で V A P - 1 と省略する) は、ヒト血漿中に豊富に存在するアミノオキシダーゼ (セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ、S S A O) であり、炎症部位の血管内皮および血管平滑筋中で顕著に発現の増加を示す。V A P - 1 の生理的な役割は最近までには解明されていないが、V A P - 1 遺伝子が 1998 年にクローン化され、また、V A P - 1 は、炎症性サイトカインによる発現の制御下で、接着分子としてリンパ球および N K 細胞のローリングおよびマイグレーションを制御する膜タンパク質であることが報告されている。基質となるアミンは未知であるが、生体内の任意の部位で生成したメチルアミンであると考えられる。分子中のアミノオキシダーゼ活性に起因して生じる過酸化水素およびアルデヒドが接着活性の重要な因子であることもまた知られている。

【0003】

最近の報告は、血漿中の V A P - 1 酵素活性が I 型または II 型のいずれの糖尿病患者においても増加し、この増加は網膜症合併症に罹患している糖尿病患者において特に顕著であることを実証している (Diabetologia, 42 (1999) 233-237 および Diabetic Medicine, 16 (1999) 514-521)。

【0004】

さらに、V A P - 1 は以下の疾患と関連することが報告されている：

(1) 肝硬変、本態性固定性高血圧 (essential stabilized hypertension)、糖尿病、

関節症（特開昭61-239891号公報および米国特許第4,888,283号明細書を参照）；

（2）（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、通風および関節炎に関連する疼痛、（糖尿病患者における）網膜症（国際公開第93/23023号パンフレットを参照）；

（3）（結合組織の）炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）；消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎）および再発性アフタ口内炎〕；中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）；肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）；（慢性の）皮膚の炎症性疾患または症状（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糠疹）；微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、血管性網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）；脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）；血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および末梢動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）〕；慢性関節炎；炎症性腸疾患；皮膚病（国際公開第02/02090号パンフレット、国際公開第02/02541号パンフレットおよび米国特許出願公開第2002/0173521号公報を参照）；

（4）糖尿病（国際公開第02/38152号パンフレットを参照）；

（5）SSAO媒介合併症〔糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕（国際公開第02/38153号パンフレットを参照）；ならびに（6）肝炎、移植、など。

【0005】

現在の状況下では、上記疾患の薬物での治療または予防が必要とされている。

【0006】

加えて、黄斑浮腫は、広範な病因から生じる一般的な眼の異常であり、周中心窩毛細血管および視神経乳頭の血液網膜関門の完全性の混乱により特徴付けられる。黄斑浮腫には糖尿病性のもおよび非糖尿病性のもが存在することが知られている。糖尿病合併症としての黄斑浮腫は、糖尿病性網膜症のいずれの段階でも起こり得る疾患状態であり、血管新生が開始する前に発生し、深刻な視覚障害を引き起こす。黄斑領域は、網膜中で高度に発達した部分であり、視力の制御に重要な役割を担っている。黄斑領域が一旦浮腫に罹患すると、その変化がいかに穏やかであろうと重篤な視力の低下を引き起こし、治療しないで放置しておくと、浮腫は黄斑組織の不可逆的な変化を引き起こす。また、浮腫は網膜症の進行を助長すると考えられている。

【0007】

現在のところ、黄斑浮腫に対しては、対症療法としてレーザービーム光凝固術および硝子体の外科手術が試みられている。しかしながら、黄斑領域へのレーザー照射は容易ではなく、また、不必要なレーザー治療は、副作用（例えば、炎症を引き起こすことにより浮腫が進行する可能性）を生じ得る。硝子体の外科手術は、70%の黄斑浮腫に効果があると考えられているが、患者の肉体的および経済的負担が大きく、再発率も高い。これらの治療方法は、黄斑浮腫の初期の段階、特に、視覚の低下が比較的小さい段階では、通常は用いられない。従って、当該疾患の早期の段階から比較的容易に適用できる薬物治療もま

10

20

30

40

50

た望まれているのが現状である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

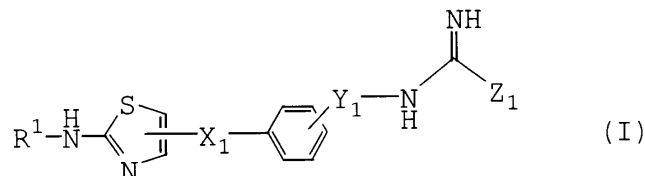
本発明者らは、VAP-1 関連疾患の薬物治療の課題について鋭意検討した結果、VAP-1 阻害剤が当該疾患、特に黄斑浮腫の予防または治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。従って、本発明は以下の通りである。

【0009】

[1] 式(I)、(II)、(III)または(IV)：

【0010】

【化1】



【0011】

(式中、

R¹ は、アルキルカルボニルであり；

X₁ は、結合または低級アルキレンであり；

Y₁ は、結合、低級アルキレン、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-または-NH-CH₂-CH₂-であり；かつ

Z₁ は、-NH₂、-NH(低級アルキル)または低級アルキルである；

但し、

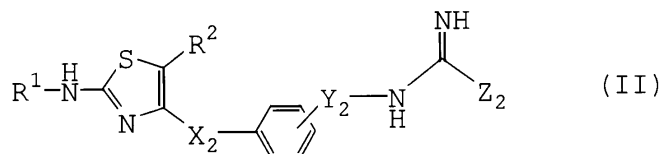
X₁ がエチレンであるとき、Y₁ は、C₂-C₆ アルキレン、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-または-NH-CH₂-CH₂-であり、

X₁ が結合であるとき、Y₁ は、結合、メチレン、C₃-C₆ アルキレン、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-または-NH-CH₂-CH₂-であり、かつ

R¹ がアセチルであり、X₁ がエチレンであり、Y₁ がエチレンであり、かつ Z₁ が -NH₂ であるとき、Y₁ は、フェニル基のオルトまたはメタ位に結合している)；

【0012】

【化2】



【0013】

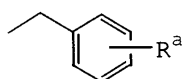
(式中、

R¹ は、アルキルカルボニルであり；

R² は、

【0014】

【化3】

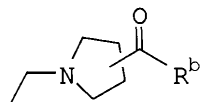


【0015】

(式中、 R^a は、(低級アルキル)スルホニル、アミノスルホニルまたはジ(低級アルキル)アミノスルホニルであり)、

【0016】

【化4】



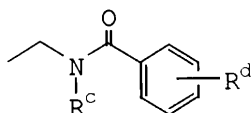
【0017】

(式中、 R^b は、モノ-またはジ-(低級アルキル)アミノであり)、

10

【0018】

【化5】



【0019】

(式中、 R^c は低級アルキルであり、かつ R^d は、(低級アルキル)スルホニル、ジ(低級アルキル)アミノカルボニル、アルキルカルボニルまたはニトロである)、または

20

-CH=CH-CO-ジ(低級アルキル)アミノであり；

X_2 は、結合または低級アルキレンであり；

Y_2 は、結合、低級アルキレン、-CH₂-CO-または-NH-CO-CH₂-であり；

かつ

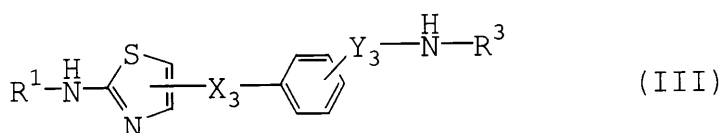
Z_2 は、-NH₂である；

但し、
 R^1 がアセチルであり、 X_2 がエチレンであり、 Y_2 が結合であり、かつ Z_2 が -NH₂ であるとき、 R^2 は、3-(メタンスルホニル)ベンジル、4-(メタンスルホニル)ベンジル、4-(エタンスルホニル)ベンジルおよび2-(ジメチルアミノカルボニル)ピロリジン-1-イルメチルではない)；

【0020】

30

【化6】



【0021】

(式中、

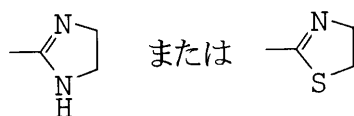
R^1 は、アルキルカルボニルであり；

R^3 は、

【0022】

40

【化7】



【0023】

であり；

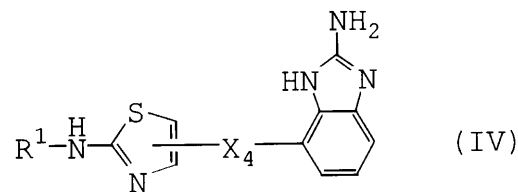
X_3 は、低級アルキレンであり；かつ

Y_3 は、低級アルキレンである)；

【0024】

50

【化 8】



【 0 0 2 5 】

(式中、

R¹ は、アルキルカルボニルであり；かつX₄ は、低級アルキレンである）；

の化合物〔以下、(I)、(I I)、(I I I)または(I V)、あるいは V A P - 1 阻害剤と呼ぶことがある〕、またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 2 6 】

〔 2 〕 R¹ がアセチルである、〔 1 〕の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 2 7 】

〔 3 〕 Z₁ が - N H₂ である、〔 1 〕の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 2 8 】

〔 4 〕化合物が、

N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } ブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド、

(3 R) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、

(3 S) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、または

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - ニトロベンズアミド

である、〔 1 〕の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 2 9 】

〔 5 〕医薬として用いるための、〔 1 〕の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

【 0 0 3 0 】

〔 6 〕活性成分として、〔 1 〕の化合物またはその医薬上許容され得る塩を含む医薬組成物。

【 0 0 3 1 】

〔 7 〕 V A P - 1 阻害剤としての医薬を製造するための、〔 1 〕の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【 0 0 3 2 】

〔 8 〕化合物が、

10

20

30

40

50

N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } ブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド、

(3 R) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、

(3 S) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、または

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - ニトロベンズアミド、

またはその医薬上許容され得る塩である、[7] の使用。

【 0 0 3 3 】

[9] V A P - 1 関連疾患の予防または治療用の医薬を製造するための、[1] の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【 0 0 3 4 】

[1 0] 前記 V A P - 1 関連疾患が、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、関節症、(糖尿病、動脈硬化および高血圧における) 内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、通風および関節炎に関連する疼痛、(糖尿病患者における) 網膜症、(結合組織の) 炎症性疾患または症状 (関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ)、消化管の炎症性疾患または症状 [クロウン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群 (痙攣性結腸)、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症 (口内炎) および再発性アフタ口内炎]、中枢神経系の炎症性疾患または症状 (多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害)、肺炎症性疾患または症状 (喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患)、(慢性の) 皮膚の炎症性疾患または症状 (乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糠疹)、微小血管および大血管の疾患 (動脈硬化、血管性網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害 (多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加) を含む、炭水化物代謝に関連する疾患 (糖尿病および糖尿病由来の合併症)、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患 (動脈硬化および肥満)、血管疾患 [アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および末梢動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎 (バージェー病)]、慢性関節炎、炎症性腸疾患、皮膚病、糖尿病、S S A O 媒介合併症 [糖尿病 (インスリン依存性糖尿病 (I D D M) および非インスリン依存性糖尿病 (N I D D M)) および血管合併症 (心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)]、黄斑浮腫 (例えば、糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫)、肝炎および移植からなる群から選択される、[9] の使用。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

[1 1] 前記 V A P - 1 関連疾患が黄斑浮腫である、[1 0] の使用。

【 0 0 3 6 】

[1 2] 前記黄斑浮腫が糖尿病性黄斑浮腫である、[1 1] の使用。

【 0 0 3 7 】

[1 3] 前記黄斑浮腫が非糖尿病性黄斑浮腫である、[1 1] の使用。

【 0 0 3 8 】

[1 4] [1] の化合物またはその医薬上許容され得る塩を含む V A P - 1 阻害剤。

【 0 0 3 9 】

[1 5] 黄斑浮腫を予防または治療するための方法であって、V A P - 1 阻害剤を、それを必要とする被検体に、当該被検体の黄斑浮腫を治療するのに十分な量で投与することを
10 含む方法。

【 0 0 4 0 】

[1 6] V A P - 1 阻害剤が、

N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5
- [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミ
ド、

N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } ブチル) フェニル] - 1
, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル }
フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド、
20

(3 R) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メ
チル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N ,
N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、

(3 S) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メ
チル] アミノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N ,
N - ジメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド、

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミ
ノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4
- (メチルスルホニル) ベンズアミド、または

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミ
ノ } - フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4
- ニトロベンズアミド、
30

またはその医薬上許容され得る塩である、[1 5] の方法。

【 0 0 4 1 】

[1 7] V A P - 1 関連疾患を予防または治療するための方法であって、有効量の [1]
の化合物またはその医薬上許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法。

【 0 0 4 2 】

[1 8] 前記 V A P - 1 関連疾患が、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、関節症、(糖
尿病、動脈硬化および高血圧における) 内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血
管疾患、通風および関節炎に関連する疼痛、(糖尿病患者における) 網膜症、(結合組織
の) 炎症性疾患または症状 (関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎ま
たは変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発
性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸
球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、
結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ
)、消化管の炎症性疾患または症状 [クロウン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群 (痙攣
性結腸)、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症 (口内炎) および再発性アフタ口内炎]、中枢
神経系の炎症性疾患または症状 (多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に
関連する虚血再灌流障害)、肺炎症性疾患または症状 (喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性
閉塞性肺疾患)、(慢性の) 皮膚の炎症性疾患または症状 (乾癬、アレルギー性病変、扁
40
50

平苔癬、薔薇色粧糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糠疹)、微小血管および大血管の疾患(動脈硬化、血管性網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害(多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加)を含む、炭水化物代謝に関連する疾患(糖尿病および糖尿病由来の合併症)、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患(動脈硬化および肥満)、血管疾患[アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および末梢動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎(バージャー病)]、慢性関節炎、炎症性腸疾患、皮膚病、糖尿病、SSAO媒介合併症[糖尿病(インスリン依存性糖尿病(IDDM))および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM))]および血管合併症(心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)]、黄斑浮腫(例えば、糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫)、肝炎および移植からなる群から選択される、[17]の方法。

10

【0043】

[19]前記VAP-1関連疾患が黄斑浮腫である、[18]の方法。

【0044】

[20]前記黄斑浮腫が糖尿病性黄斑浮腫である、[19]の方法。

【0045】

[21]前記黄斑浮腫が非糖尿病性黄斑浮腫である、[19]の方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【0046】

20

発明の詳細な説明

本発明は、血管接着タンパク質-1(VAP-1;セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(SSAO)または銅含有アミノキシダーゼともいう)の阻害剤が、VAP-1関連疾患、特に黄斑浮腫などの治療または改善に有効であるという発見に基づく。従って、本発明は、VAP-1阻害剤として有用な化合物(I)、(II)、(III)および(IV)、並びにその医薬上許容され得る塩、医薬組成物、VAP-1関連疾患の予防または治療方法などを提供する。

【0047】

本明細書の上記および以下の記載において、本発明の範囲に含まれるべき種々の定義の適切な例および説明を、以下に詳細に説明する。

30

【0048】

適切な「ハロゲン」として、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0049】

用語「低級」は、特に断りのない限り、1~6個、好ましくは1~4個の炭素原子を有する基を意味するように用いられる。

【0050】

適切な「低級アルキル」として、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル(すなわち、C₁-C₆アルキル)、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、tert-ペンチルおよびヘキシルが挙げられ、より好適なものはC₁-C₄アルキルである。

40

【0051】

適切な「低級アルキレン」として、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレン(すなわち、C₁-C₆アルキレン)、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチリデンおよびプロピリデンが挙げられ、より好適なものはC₁-C₄アルキレンであり、さらに好適なものはC₂-C₄アルキレンである。

【0052】

適切な「アルキルカルボニル」として、アルキル部分が1~6個の炭素原子を有する[すなわち、アルキル部分が上記「低級アルキル」のC₁-C₆アルキルである]アルキルカルボニル、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イ

50

ソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルおよびヘプタノイルが挙げられ、より好適なものは $C_1 - C_4$ アルキル - カルボニルである。

【 0 0 5 3 】

適切な「 $-NH$ (低級アルキル)」として、上記定義の「低級アルキル」で置換されたアミノ基 (すなわち、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ)、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、*tert*-ペンチルアミノ、ヘキシルアミノなどが挙げられる。

【 0 0 5 4 】

適切な「モノ - またはジ - (低級アルキル) アミノ」として、1または2個の上記定義の「低級アルキル」で置換されたアミノ基 (すなわち、モノ - またはジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ)、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、*tert*-ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ(*sec*-ブチル)アミノ、ジ(*tert*-ブチル)アミノ、ジペンチルアミノ、ジ(*tert*-ペンチル)アミノ、ジヘキシルアミノなどが挙げられる。低級アルキルは、同一または異なってもよい。

【 0 0 5 5 】

適切な「(低級アルキル) スルホニル」として、上記定義の「低級アルキル」を有するスルホニル基 (すなわち、($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニル)、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

適切な「ジ (低級アルキル) アミノスルホニル」として、上記定義の「ジ (低級アルキル) アミノ」を有するスルホニル基 (すなわち、ジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノスルホニル)、例えば、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、ジプロピルアミノスルホニル、ジイソプロピルアミノスルホニル、ジブチルアミノスルホニル、ジイソブチルアミノスルホニル、ジ(*sec*-ブチル)アミノスルホニル、ジ(*tert*-ブチル)アミノスルホニル、ジペンチルアミノスルホニル、ジ(*tert*-ペンチル)アミノスルホニル、ジヘキシルアミノスルホニルなどが挙げられる。低級アルキルは、同一または異なってもよい。

【 0 0 5 7 】

適切な「ジ (低級アルキル) アミノカルボニル」として、上記定義の「ジ (低級アルキル) アミノ」を有するカルボニル基 (すなわち、ジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノカルボニル)、例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジイソブチルアミノカルボニル、ジ(*sec*-ブチル)アミノカルボニル、ジ(*tert*-ブチル)アミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジ(*tert*-ペンチル)アミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニルなどが挙げられる。低級アルキルは、同一または異なってもよい。

【 0 0 5 8 】

適切な「 $-CH=CH-CO-$ ジ (低級アルキル) アミノ」として、上記定義の「ジ (低級アルキル) アミノ」を有するカルボニルビニル基 (すなわち、 $-CH=CH-CO-$ ジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ)、例えば、(E) または (Z) の、ジメチルアミノカルボニルビニル、ジエチルアミノカルボニルビニル、ジプロピルアミノカルボニルビニル、ジイソプロピルアミノカルボニルビニル、ジブチルアミノカルボニルビニル、ジイソブチルアミノカルボニルビニル、ジ(*sec*-ブチル)アミノカルボニルビニル、ジ(*te*

10

20

30

40

50

tert - ブチル) アミノカルボニルビニル、ジペンチルアミノカルボニルビニル、ジ(tert - ペンチル) アミノカルボニルビニル、ジヘキシルアミノカルボニルビニルなどが挙げられる。低級アルキルは、同一または異なってもよい。

【0059】

化合物(Ⅰ)において、 X_1 は、チアゾリル基の4 - または5 - 位に結合し得る。

【0060】

化合物(Ⅰ)において、 Y_1 は、フェニル基のオルト、メタまたはパラ位に結合し得る。

【0061】

化合物(Ⅰ)において、 X_1 がエチレンであるとき、 Y_1 は、 $C_2 - C_6$ アルキレン、
- $CH_2 - CO -$ 、- $CH_2 - CH_2 - CO -$ 、- $CH_2 - CH_2 - CO - CH_2 -$ また
は- $NH - CH_2 - CH_2 -$ であり、 X_1 が結合であるとき、 Y_1 は、結合、メチレン、
 $C_3 - C_6$ アルキレン、- $CH_2 - CO -$ 、- $CH_2 - CH_2 - CO -$ 、- $CH_2 - CH_2 - CO - CH_2 -$ または- $NH - CH_2 - CH_2 -$ であり、かつ R^1 がアセチルであり、 X_1 がエチレンであり、 Y_1 がエチレンであり、かつ Z_1 が- NH_2 であるとき、 Y_1 はフェニル基のオルトまたはメタ位に結合している。

10

【0062】

化合物(ⅠⅠ)において、 Y_2 は、フェニル基のオルト、メタまたはパラ位に結合し得る。

【0063】

フェニル上の R^a の置換位置は、特に限定されない。

20

【0064】

ピロリジニル上の- COR^b の置換位置は、特に限定されない。

【0065】

フェニル上の R^d の置換位置は、特に限定されない。

【0066】

化合物(ⅠⅠ)において、 R^1 がアセチルであり、 X_2 がエチレンであり、 Y_2 が結合であり、かつ Z_2 が- NH_2 であるとき、 R^2 は、3 - (メタンスルホニル)ベンジル、4 - (メタンスルホニル)ベンジル、4 - (エタンスルホニル)ベンジルおよび2 - (ジメチルアミノカルボニル) - ピロリジン - 1 - イルメチルではない。

30

【0067】

化合物(ⅠⅠⅠ)において、 X_3 は、チアゾリル基の4 - または5 - 位に結合し得る。

【0068】

化合物(ⅠⅠⅠ)において、 Y_3 は、フェニル基のオルト、メタまたはパラ位に結合し得る。

【0069】

化合物(ⅠⅤ)において、 X_4 は、チアゾリル基の4 - または5 - 位に結合し得る。

【0070】

化合物(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅤ)において、アミノ(すなわち- NH_2)、イミノ(すなわち= NH または- $NH -$) 等におけるどんな窒素原子も、当業者に公知の方法、例えば、John WileyおよびSonsにより刊行されたProtective Groups in Organic Synthesis (1980) に記載の方法などに従って保護されてもよい。

40

【0071】

化合物(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅤ)が構造中に不斉炭素原子を有する場合、化合物(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅤ)は全ての立体異性体を包含すると当業者は理解するであろう。

【0072】

化合物(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅤ)が、構造中に二重結合(すなわち、 $>C=C<$)を有する場合、化合物(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅤ)はEまたはZ異性体およびその混合物を包含すると当業者は理解するであろう。

50

【0073】

「血管接着タンパク質 - 1 (VAP - 1) 関連疾患」は、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、関節症、(糖尿病、動脈硬化および高血圧における) 内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、通風および関節炎に関連する疼痛、(糖尿病患者における) 網膜症、(結合組織の) 炎症性疾患または症状(関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ)、消化管の炎症性疾患または症状[クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症(口内炎)および再発性アフタ口内炎]、中枢神経系の炎症性疾患または症状(多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害)、肺炎炎症性疾患または症状(喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患)、(慢性の) 皮膚の炎症性疾患または症状(乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糠疹)、微小血管および大血管の疾患(動脈硬化、血管性網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害(多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加)を含む、炭水化物代謝に関連する疾患(糖尿病および糖尿病由来の合併症)、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患(動脈硬化および肥満)、血管疾患[アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および末梢動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎(バージャー病)]、慢性関節炎、炎症性腸疾患、皮膚病、糖尿病、SSAO媒介合併症[糖尿病(インスリン依存性糖尿病(IDDM))および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM))および血管合併症(心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)]、黄斑浮腫(例えば、糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫)、肝炎、移植などからなる群から選択される疾患を含む。

【0074】

「血管接着タンパク質 - 1 (VAP - 1) 関連疾患を予防または治療すること」および「血管接着タンパク質 - 1 (VAP - 1) 関連疾患の予防または治療」、特に「黄斑浮腫を予防または治療すること」および「黄斑浮腫の予防または治療」は、VAP - 1 阻害作用を有する化合物(すなわち、VAP - 1 阻害剤)を、上記VAP - 1 関連疾患、特に黄斑浮腫の治療目的(予防(prophylaxis)、改善、予防(prevention)および治癒を含み得る)で、被検体に投与することを意図する。本明細書で用いる「被検体」は、本発明におけるVAP - 1 阻害剤の投与対象を意味し、具体的には、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ブタ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシなど、特にヒト)などの種々の動物である。

【0075】

該治療方法は、VAP - 1 阻害剤を、VAP - 1 関連疾患、特に黄斑浮腫を治療するのに十分な量で投与することを含む。本発明の方法には、いかなるVAP - 1 阻害剤でも、安全で効能がある限り、用いることができる。本明細書中では、「VAP - 1 阻害剤」は、化合物(I)、(II)、(III)または(IV)を含めたそのような化合物/医薬を意味するのに用いられ、その作用機序の任意および全ての時点でVAP - 1 の酵素活性を阻害する全ての化合物を包含することを意図する。

【0076】

例えば、本発明で用いられるVAP - 1 阻害剤として、フルオロアリルアミン誘導体、セミカルバジド誘導体、ヒドラジド誘導体、ヒドラジノ誘導体、1, 3, 4 - オキサジアジン誘導体、4 - アルキル - 5 - アルコキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイミダゾ[4, 5 - c]ピリジン誘導体、2, 6 - ジエトキシベンジルアミン、2, 6 - ジ(n - プロポキシ)ベンジルアミン、2, 6 - ジイソプロポキシベンジルアミン、2, 6 - ジ(n - ブトキシ)ベンジルアミン、2, 6 - ビス(メトキシメチル)ベンジルアミン、2, 6 - ビス(メトキシメチル)ベンジルアミン、2, 6 - ジエチルベンジルアミ

ン、2,6-ジ-n-プロピルベンジルアミン、2,6-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミンなどがさらに挙げられる。

【0077】

上記化合物は、以下の様に例示することができる。

- 1) 国際公開第93/23023パンフレットに記載の、フルオロアリルアミン誘導体、セミカルバジド誘導体およびヒドラジド誘導体、
- 2) 国際公開第02/02090パンフレットに記載のヒドラジノ誘導体、
- 3) 国際公開第02/02541パンフレットに記載の1,3,4-オキサジアジン誘導体、
- 4) 国際公開第02/38153パンフレットに記載の4-アルキル-5-アルコキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン誘導体、
- 5) 米国特許第4888283号明細書に記載の、2,6-ジエトキシベンジルアミン、2,6-ジ(n-プロポキシ)ベンジルアミン、2,6-ジイソプロポキシベンジルアミン、2,6-ジ(n-ブトキシ)ベンジルアミン、2,6-ビス(メトキシメトキシ)ベンジルアミン、2,6-ビス(メトキシメチル)ベンジルアミン、2,6-ジエチルベンジルアミン、2,6-ジ-n-プロピルベンジルアミンおよび2,6-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン。

10

【0078】

本発明の記述において例示された化合物、国際公開第93/23023号パンフレットでSSAO阻害剤として例示された化合物(例えば、Lylesらにより記載された化合物(Biochem. Pharmacol. 36:2847, 1987))、および米国特許第4650907号明細書、米国特許第4916151号明細書、米国特許第4943593号明細書、米国特許第4965288号明細書、米国特許第5021456号明細書、米国特許第5059714号明細書、米国特許第4699928号明細書、欧州特許出願第295604号公報、欧州特許出願第224924号公報および欧州特許出願第168013号公報で例示された化合物もまたVAP-1阻害剤に包含される。

20

【0079】

上記化合物の中でも、好ましくは、化合物(I)、(II)、(III)および(IV)であり、より好ましくは、

N-{4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}フェニル)エチル]-5-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド(製造例3)、

30

N-{4-[4-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}ブチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド(製造例7)、

2-(4-{2-[2-(アセチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル}フェニル)-N-[アミノ(イミノ)メチル]アセトアミド(製造例9)、

(3R)-1-(2-(2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-N,N-ジメチル-3-ピロリジンカルボキサミド(製造例12)、

(3S)-1-(2-(2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-N,N-ジメチル-3-ピロリジンカルボキサミド(製造例14)、

40

N-(2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-N-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド(製造例16)、および

N-(2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-N-メチル-4-ニトロベンズアミド(製造例19)、並びに

その誘導体である。

【0080】

50

用語「誘導体」は、元の化合物から誘導されるすべての化合物を含むことを意味する。

【0081】

本発明において、VAP-1阻害剤は、プロドラッグとして被検体に投与することができる。用語「プロドラッグ」は、投与被検体の体内でVAP-1阻害剤に変換する全ての化合物を包含することを意味する。当該プロドラッグは、VAP-1阻害剤の医薬上許容され得るどんなプロドラッグであってもよい。

【0082】

さらに、VAP-1阻害剤は、医薬上許容され得る塩として投与被検体に投与することもできる。

【0083】

本発明のVAP-1阻害剤の医薬上許容され得る塩は、非毒性であり、無機または有機塩基との塩〔例、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩、およびアミン塩（例、トリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩など）〕などで例示される医薬上許容され得る通常の塩である。

【0084】

また、VAP-1阻害剤の医薬上許容され得る塩として、医薬上許容され得る酸付加塩が挙げられる。医薬上許容され得る酸付加塩の例として、鉱酸（例、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸）から誘導される塩、および有機酸（例、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸およびアリールスルホン酸（例、p-トルエンスルホン酸））から誘導される塩が挙げられる。

【0085】

式(I)、(II)、(III)または(IV)で表されるVAP-1阻害剤の医薬上許容され得る塩としては、医薬上許容され得る酸付加塩、例えば、塩酸塩およびヨウ化水素酸塩、特に（モノ-、ジ-またはトリ-）塩酸塩が好ましい。

【0086】

化合物(I)、(II)、(III)および(IV)を除くVAP-1阻害剤のいくつかは、市販のものであってもよいし、または公知の参考文献に基づいて製造することもできる。

【0087】

また、化合物(I)、(II)、(III)および(IV)は、以下の製造方法、参考例、製造例、その類似方法および当業界で公知の有機合成方法によって合成することができる。

【0088】

VAP-1阻害剤またはその医薬上許容され得る塩は、本発明の方法に従って、任意の適切な経路により投与することができる。適切な投与経路には、経口投与または注射投与などの全身投与、局所投与、眼周囲投与（例、テノン嚢下投与）、結膜下投与、眼内投与、網膜下投与、脈絡膜上投与（suprachoroidal）および眼球後投与が挙げられる。VAP-1阻害剤が投与される様式は、VAP-1関連疾患の治療が予防的または治療的のいずれかであるかにある程度依存する。

【0089】

VAP-1阻害剤は、好ましくは、哺乳動物、特にヒトなどの被検体が、VAP-1関連疾患のリスクを有する（予防的処置）、あるいはVAP-1関連疾患を発症し始めた（治療的処置）と判断された後にできるだけ速やかに投与される。処置は、用いられる個々のVAP-1阻害剤、投与されるVAP-1阻害剤の量、投与の経路、そしてもしあれば認識されるVAP-1関連疾患の原因と程度にある程度依存するであろう。

【0090】

当業者は、本発明の方法において有用なVAP-1阻害剤の適切な投与方法が利用できるということを理解するであろう。特定のVAP-1阻害剤を投与するのに1つ以上の経

10

20

30

40

50

路を用いることができるが、ある経路は、別の経路よりもより迅速でより効果的な反応を提供し得る。従って、記載された投与の経路は単なる例示であり、決して限定するものではない。

【0091】

本発明によれば、ヒトを含む動物、特にヒトなどの投与被検体に投与されるVAP-1阻害剤の用量は、適当な期間にわたって被検体に所望の効果を及ぼすのに十分であるべきである。当業者は、用量は、用いられる個々のVAP-1阻害剤の強さ、被検体の、年齢、種、症状または疾患の状態および体重、ならびにVAP-1関連疾患の程度を含む種々の要因に依存することを理解するであろう。投与量の規模は、投与経路、投与のタイミングおよび投薬回数；個々のVAP-1阻害剤の投与に伴う任意の有害な副作用の存在、性質および程度；および所望の生理作用によっても決められるであろう。当業者は、種々の症状または疾患の状態は、複数回の投与を必要とする長期の治療を必要とし得ることを理解するであろう。

【0092】

適切な用量および投与計画は、当業者に公知の通常の範囲で見出される技術により決定し得る。一般的には、治療は、化合物の最適用量よりも少ない用量から開始する。その後、この状況下で最適な効果が得られるまで、用量を少しずつ増加させる。

【0093】

一般に、VAP-1阻害剤は、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約 $300\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量、好ましくは、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で、1日当たり単回投与もしくは2～4回の投与でまたは持続的に投与可能である。

【0094】

本発明の方法で用いるための医薬組成物は、好ましくは、「医薬上許容され得る担体」、および活性成分として、VAP-1関連疾患、特に黄斑浮腫を予防的または治療的に処置するのに十分な量のVAP-1阻害剤を含む。担体は、通常用いられる任意のものであってよく、これは物理化学的な検討事項（例、溶解度、および当該化合物に対する反応性の欠如）および投与の経路によってのみ限定される。

【0095】

VAP-1阻害剤は、所望するVAP-1阻害効果を得るために種々のやり方で投与され得る。VAP-1阻害剤は、単独であるいは医薬上許容され得る担体または賦形剤といっしょに投与することができ、その特性や性質は、選択された阻害剤の溶解度および化学的特性、選択された投与経路、および標準的な薬務によって決定される。VAP-1阻害剤は、固体剤形（例、カプセル、錠剤、散剤）または液体形態（例、溶液または懸濁液）で経口投与され得る。当該阻害剤はまた、無菌溶液または懸濁液の形態で非経口的に注射され得る。固体経口剤形は、通常の賦形剤（例、ラクトース、スクロース、ステアリン酸マグネシウム、樹脂、および同類の材料）を含み得る。液体経口剤形は、種々の芳香剤、着色剤、保存剤、安定化剤、可溶化剤または懸濁剤を含み得る。非経口製剤は、無菌の水性または非水性の溶液または懸濁液であり、特定の種々の保存剤、安定化剤、緩衝化剤、可溶化剤または懸濁化剤を含み得る。必要に応じて、生理食塩水またはグルコースなどの添加剤を添加して、溶液を等張性にしてもよい。

【0096】

本発明の方法はまた、他の医薬上活性な化合物を同時投与することを含むことができる。「同時投与」は、上述のVAP-1阻害剤の投与の前に、同時に（例えば、同一の製剤中または別の製剤中でVAP-1阻害剤と組み合わせる）またはVAP-1阻害剤の投与後に投与することを意味する。例えば、コルチコステロイド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾンもしくはトリアムシノロンアセチニドまたは非コルチコステロイド抗炎症性化合物（例、イブプロフェンまたはフルピプロフェン）を同時投与することができる。同様に、ビタミン類およびミネラル類（例、亜鉛）、抗酸化剤（例、カロテノイド（例、キサントフィルカロテノイド様ゼアキサントニンまたはルテイン））ならびに微量栄養素を同時投与することができる。

【 0 0 9 7 】

さらに、本発明の V A P - 1 阻害剤は、V A P - 1 関連疾患の治療剤または予防剤などの医薬の製造に有用である。

【 0 0 9 8 】

化合物 (I)、(I I)、(I I I) および (I V) は、以下の製造方法によって合成される。

製造方法

【 0 0 9 9 】

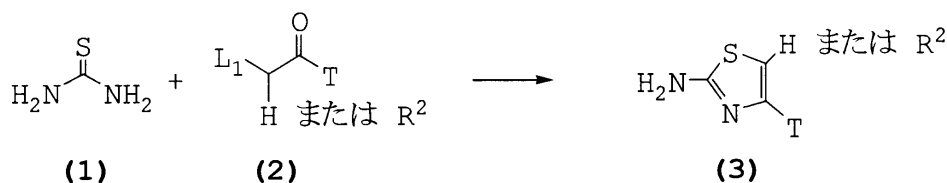
化合物 (I)、(I I)、(I I I) および (I V) は、以下の方法によって製造されるが、当該方法には限定されない。当業者に公知の通常の方法に従ってこれらの方法を改変できると、当業者は理解するであろう。

【 0 1 0 0 】

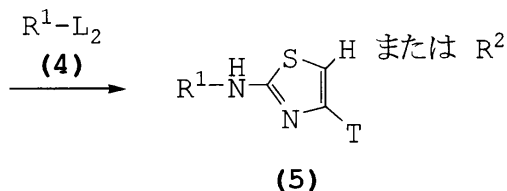
方法 A : 化合物 (I) ないし (I V) の合成

【 0 1 0 1 】

【 化 9 】



20



【 0 1 0 2 】

(式中、

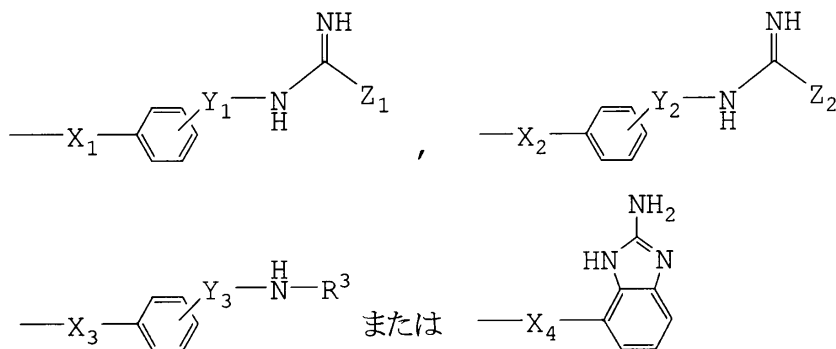
R¹ および R² は、上記で定義した通りであり；

L₁ は、ハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素）などの脱離基であり；

T は、アルキルカルボニルオキシ（低級アルキル）（例えば、アセチルオキシメチル）（当該アルキルカルボニルおよび低級アルキルは、上記で定義した通りである）、

【 0 1 0 3 】

【 化 1 0 】



40

【 0 1 0 4 】

(式中、R³、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁ および Z₂ は、上記で

50

定義した通りである)であり;かつ

L_2 は、-OH、ハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素)、-O-アルキルカルボニル(例えば、-O-アセチルなど)(当該アルキルカルボニルは上記で定義した通りである)などの脱離基である。)

【0105】

チアゾール部分の形成

化合物(1)を化合物(2)またはその塩と反応させて、化合物(3)を得る。

化合物(2)の適切な塩は、化合物(II)、(III)、(III)または(IV)について例示したものと同一であってもよい。

化合物(1)および(2)またはその塩は、市販のものであってもよいし、または当業者10に公知の方法に従って製造することもできる。

反応は、通常、エタノール、アセトン、ジクロロメタン、酢酸などの通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は重要ではなく、反応は、冷却下ないし加熱下で行うことができる。

このようにして得られた化合物(3)は、濃縮、減圧下での濃縮、溶媒抽出、結晶化、再結晶、相転移、クロマトグラフィーなどの公知の分離または精製手段により単離または精製することができ、また、化合物(II)、(III)、(III)または(IV)について例示した塩と同様の塩に変換することができる。

【0106】

アシル化

化合物(3)またはその塩を化合物(4)と反応させて、化合物(5)を得る。 R^1 がアルキルカルボニル基であるので、この反応はアシル化である。

本発明においては、通常のアシル化方法を採用することができる。

化合物(4)は、市販のものであってもよいし、または当業者に公知の方法に従って製造することもできる。

反応は、通常、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノールなどの通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

また、この反応は、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジンなどなどの通常の塩基の存在下で行うことが好ましい。また、液体塩基も溶媒として用いることができる。

反応温度は重要ではなく、反応は、冷却下ないし加熱下で行うことができる。30

このようにして得られた化合物(5)は、濃縮、減圧下での濃縮、溶媒抽出、結晶化、再結晶、相転移、クロマトグラフィーなどの公知の分離または精製手段により単離または精製することができ、また、化合物(II)、(III)、(III)または(IV)について例示した塩と同様の塩に変換することができる。

アシル化は、予め化合物(1)に適用してもよい。

化合物(1)、(2)、(3)または(5)の窒素原子は、必要に応じて、John Wiley およびSonsにより刊行されたProtective Groups in Organic Synthesis (1980)に記載の方法などの当業者に公知の方法に従って、保護または脱保護してもよい。

【0107】

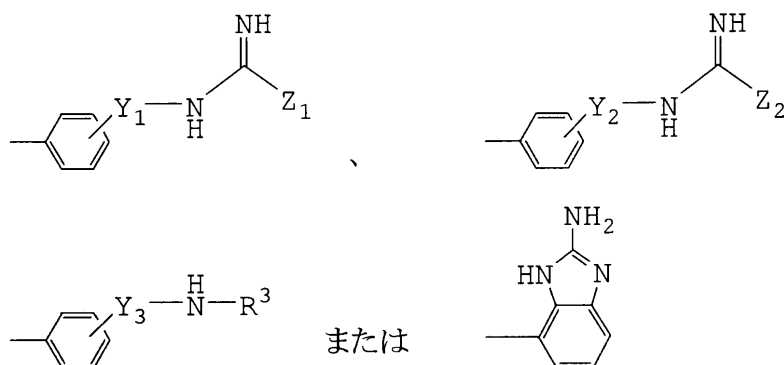
方法B： X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 が、エチレン(すなわち、-CH₂-CH₂-)などの低級アルキレンである化合物(II)ないし(IV)の合成、例えば、40

【0108】

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}^1-\text{N}^{\text{H}}-\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \diagup \text{CHO} \\ \text{N} \diagdown \text{(R}^2\text{)} \end{array} & + \text{L}_3-\text{CH}_2-\text{U} & \longrightarrow \text{R}^1-\text{N}^{\text{H}}-\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \diagup \text{CH=CH-U} \\ \text{N} \diagdown \text{(R}^2\text{)} \end{array} \\
 \text{(6)} & \text{(7)} & \text{(8)}
 \end{array}$$

$$\xrightarrow{\text{還元}} \text{R}^1-\text{N}^{\text{H}}-\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \diagup \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-U} \\ \text{N} \diagdown \text{(R}^2\text{)} \end{array} \quad \text{(9)}$$

【化 1 2】



反応温度は重要ではなく、反応は、冷却下ないし加熱下で行うことができる。

このようにして得られた化合物(8)は、濃縮、減圧下での濃縮、溶媒抽出、結晶化、再結晶、相転移、クロマトグラフィーなどの公知の分離または精製手段により単離または精製することができ、また、化合物(I)、(II)、(III)または(IV)について例示した塩と同様の塩に変換することができる。

【0113】

還元

化合物(8)またはその塩を通常の方法に従って還元して、化合物(9)を得る。

通常還元として、水素化、接触水素化などが挙げられる。

なかでも、接触水素化が好ましい。

接触水素化は、パラジウムカーボン、好ましくは10%パラジウムカーボンなどの触媒の存在下で行われる。 10

接触水素化は、通常、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチルなどの通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

また、接触水素化は、酢酸、塩酸などの通常の酸の存在下で行うことが好ましい。液体の酸も溶媒として用いることができる。

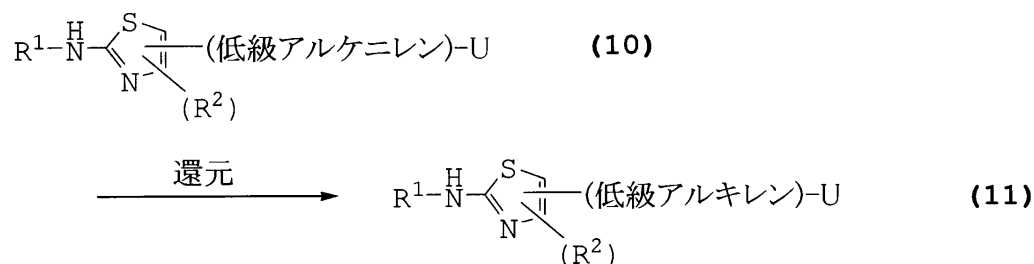
反応温度は重要ではなく、反応は、冷却下ないし加熱下で行うことができる。

このようにして得られた化合物(9)は、濃縮、減圧下での濃縮、溶媒抽出、結晶化、再結晶、相転移、クロマトグラフィーなどの公知の分離または精製手段により単離または精製することができ、また、化合物(I)、(II)、(III)または(IV)について例示した塩と同様の塩に変換することができる。 20

従って、化合物(11)またはその塩は、上記と同様の方法で化合物(10)またはその塩から製造することができる。化合物(10)および(11)の適切な塩は、化合物(I)、(II)、(III)または(IV)について例示したものと同一であってもよい。

【0114】

【化13】



【0115】

(式中、R¹、R²およびUは、上記で定義した通りである)

適切な「低級アルケニレン」として、2ないし6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルケニレン(ここで、二重結合の位置および数は特に限定されない)、例えば、
 -CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-および-CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-などが挙げられる。 40

【0116】

化合物(6)、(7)、(8)、(9)、(10)または(11)の窒素原子は、必要に応じて、John WileyおよびSonsにより刊行されたProtective Groups in Organic Synthesis (1980)に記載の方法などの当業者に公知の方法に従って、保護または脱保護されてもよい。

【実施例】

【0117】

本発明を、以下の参考例、製造例および実施例によって、より詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【 0 1 1 8 】

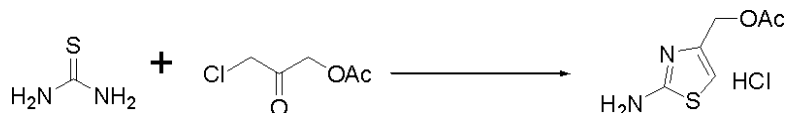
参考例 1 : N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの合成

【 0 1 1 9 】

工程 1

【 0 1 2 0 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 2 1 】

エタノール (2 5 m l) 中の、酢酸 3 - クロロ - 2 - オキソプロピル (5 g) およびチオ尿素 (2 . 5 g) の混合物を、4 時間還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、得られた結晶状の沈殿物を濾取し、エタノール (2 0 m l) で洗浄して、酢酸 (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル塩酸塩 (3 . 5 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.07(3H, s), 4.92(2H, s), 6.87(1H, s).

MS: 173(M+H) $^+$

【 0 1 2 2 】

20

工程 2

【 0 1 2 3 】

【 化 1 5 】



【 0 1 2 4 】

ジクロロメタン (5 6 0 m l) 中の、酢酸 (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル塩酸塩 (5 6 g) およびピリジン (4 5 g) の混合物に、塩化アセチル (2 3 g) を 5 にて 3 0 分かけて加え、反応混合物を同じ温度で 1 0 分攪拌した。反応混合物を水 (5 0 0 m l) に注ぎ、クロロホルム (1 L) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の固体をイソプロピルエーテルで濾取して、酢酸 (2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル (4 7 g) を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$), δ (ppm): 2.12(3H, s), 2.29(3H, s), 5.08(2H, s), 6.93(1H, s).

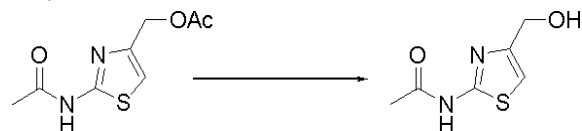
MS: 215(M+H) $^+$

【 0 1 2 5 】

工程 3

【 0 1 2 6 】

【 化 1 6 】



40

【 0 1 2 7 】

メタノール (6 4 0 m l) 中の、酢酸 (2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル (4 6 g) および炭酸カリウム (3 0 g) の混合物を周囲温度にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、不溶物を濾別した。得られた溶液をメタノール / クロロホルム (1 / 9 9) を用いてシリカゲルフラッ

50

シュカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体をイソプロピルエーテルで濾取して、N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (35 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.12(3H, s), 4.44(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.20(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.88(1H, s), 12.02(1H, brs).

MS: 173(M+H) $^+$

【 0 1 2 8 】

工程 4

【 0 1 2 9 】

【 化 1 7 】



【 0 1 3 0 】

N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2.8 g) をメタノール (10 ml) とクロロホルム (200 ml) に溶解した。続いて、窒素雰囲気下、溶液に酸化マンガン (IV) (28.3 g) を加えた。反応混合物を室温にて7時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄して、N - (4 - ホルミル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2.01 g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 195.5-199

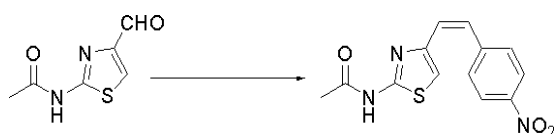
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.17(3H, s), 8.28(1H, s), 9.79(1H, s), 12.47(1H, brs).

【 0 1 3 1 】

工程 5

【 0 1 3 2 】

【 化 1 8 】



【 0 1 3 3 】

1 - (ブロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (1.9 g)、トリフェニルホスフィン (2.31 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (20 ml) を窒素雰囲気下で混合し、反応混合物を室温にて2.5時間攪拌した。続いて、カリウム tert - ブトキシド (1.19 g) および N - (4 - ホルミル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1.5 g) を加え、混合物を室温にて14時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N - 塩酸、水および飽和食塩溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) (1 : 2) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチルエーテル中で粉碎して、N - { 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) エテニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1.59 g) を黄色固体として得た。

mp. 155-157

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.13(3H, s), 6.64(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.79(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 12.02(1H, brs).

MS: 290(M+H) $^+$

【 0 1 3 4 】

工程 6

10

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

【 化 1 9 】



【 0 1 3 6 】

メタノール (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) および酢酸 (1 8 m l) 中の、N - { 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (2 g) と 1 0 % パラジウムカーボン (4 0 0 m g) の混合物を 4 気圧の水素雰囲気下、周囲温度にて 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 2) 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、エチルアルコール / エチルエーテル中で粉碎して、N - (4 - (2 - (4 - アミノフェニル) エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (5 3 9 . 6 m g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 102.5-104

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.11(3H, s), 2.75(4H, brs), 4.82(2H, s), 6.46(2H, d, J=8.5Hz), 6.69(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.5Hz), 12.07(1H, brs).

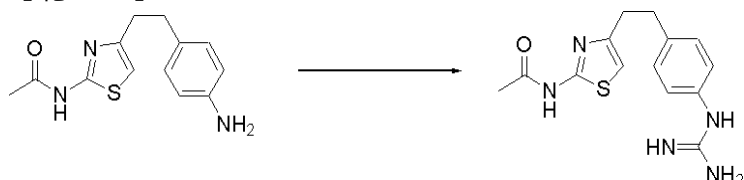
MS: 262(M+H)⁺

【 0 1 3 7 】

工程 7

【 0 1 3 8 】

【 化 2 0 】



【 0 1 3 9 】

N - (4 - (2 - (4 - アミノフェニル) エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 6 g) のエタノール (5 0 0 m l) の懸濁液に 4 N - 塩化水素 - 酢酸エチル (2 5 m l) およびシアナミド (6 . 3 g) を加え、混合物を 2 6 時間還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (5 0 0 m l) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 0 0 m l) の混合物に注いだ。得られた沈殿を濾取し、水 (3 0 0 m l) およびエタノール (3 0 0 m l) で洗浄して、N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] - アミノ } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 8 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.10(3H, s), 2.85(4H, s), 6.79(1H, s), 6.83(2H, d, J=7Hz), 7.10(2H, d, J=7Hz).

MS: 304(M+H)⁺

【 0 1 4 0 】

製造例 1 : N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - [3 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの合成

【 0 1 4 1 】

工程 1

【 0 1 4 2 】

N , N - ジメチルホルムアミド (DMF、1 5 0 m l) 中の、3 - (メチルチオ) 安息香酸 (1 5 g)、N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8 . 7 g)、1 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシベンゾトリアゾール (3.71 g) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (4.07 g) の混合物を周囲温度にて 13 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 に注ぎ、酢酸エチル (AcOEt, 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、N-メトキシ-N-メチル-3-(メチルチオ)ベンズアミド (18.3 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 2.50(3H, s), 3.36(3H, s), 3.56(3H, s), 7.28-7.45(3H, m), 7.54(1H, s).

MS: 212(M+H)⁺

【0143】

10

工程 2

N-メトキシ-N-メチル-3-(メチルチオ)ベンズアミド (18 g) の乾燥テトラヒドロフラン (THF, 360 ml) の攪拌溶液に、 N_2 雰囲気下、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBALH, 170 ml) を -78 °C にて 40 分かけて滴下した。反応混合物を室温にて 2.5 時間攪拌し、続いて 0 °C にてメタノールで反応を停止した。混合物に AcOEt および 1N-HCl を加え、混合物を抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。 N_2 雰囲気下、室温にて残渣の油状物 (12.9 g)、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル (28.5 g) および THF (260 ml) を混合し、反応混合物を 2 時間還流した。溶媒を減圧下にて留去し、残渣を AcOEt に懸濁した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を n-ヘキサン/AcOEt (3:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[3-(メチルチオ)フェニル]アクリル酸メチル (14.4 g) を無色の蠟状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.51(3H, s), 3.81(3H, s), 6.44(1H, d, J=16.0Hz), 7.24-7.32(3H, m), 7.38(1H, m), 7.65(1H, d, J=16.0Hz).

【0144】

工程 3

N_2 雰囲気下、(2E)-3-[3-(メチルチオ)フェニル]アクリル酸メチル (14 g)、メタノール (MeOH, 140 ml)、酢酸 (AcOH, 70 ml)、続いて、10%パラジウムカーボン (6.72 g) を混合した。反応混合物を H_2 雰囲気下 (4 気圧)、室温にて 9 時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣を n-ヘキサン/AcOEt (3:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[3-(メチルチオ)フェニル]プロパン酸メチル (12.5 g) を無色の油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.48(3H, s), 2.62(2H, t, J=8.0Hz), 2.92(2H, t, J=8.0Hz), 3.68(3H, s), 6.94-7.00(1H, m), 7.07-7.14(2H, m), 7.15-7.24(1H, m).

【0145】

工程 4

28%ナトリウムメトキシド-メタノール (10.8 ml) を、3-[3-(メチルチオ)フェニル]プロパン酸メチル (11.8 g) およびシュウ酸ジエチル (15.2 ml) の混合物に 0 °C にて攪拌しながら滴下し、反応混合物を減圧下 65 °C で 2 時間攪拌した。15% H_2SO_4 水 (90 ml) を混合物に加え、13 時間還流した。室温まで冷却後、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣の油状物を EtOH (50 ml) に溶解し、濃 H_2SO_4 (0.5 ml) を溶液に滴下して、反応混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、EtOH を減圧下にて留去し、AcOEt および水を残渣に加え、混合物を抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n-ヘキサン/AcOEt (6:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、4-[3-(メチルチオ)フェニル]-2-オキソブタン酸エチル (6.9 g) を淡黄色の油状物として得た。

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.36(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 2.92(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.17(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.32(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.94-7.01(1H, m), 7.05-7.13(2H, m), 7.17-7.26(1H, m).

【0146】

工程 5

臭化銅 (II) (18.1 g) の AcOEt (140 ml) 懸濁液に、4-[3-(メチルチオ)フェニル]-2-オキソブタン酸エチル (6.8 g) の CHCl_3 (70 ml) 溶液を加えた。反応混合物を10.5時間還流し、室温まで冷却し、短く充填したシリカゲルで AcOEt/n -ヘキサン (1:1) で溶出して濾過した。溶媒を減圧下にて除去して、3-ブロモ-4-[3-(メチルチオ)フェニル]-2-オキソブタン酸エチル (8.6 g) を淡褐色の油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.38(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.47(3H, s), 3.21(1H, dd, $J=14.5, 7.5\text{Hz}$), 3.50(1H, dd, $J=14.5, 7.5\text{Hz}$), 4.36(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.21(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.98-7.05(1H, m), 7.11-7.29(3H, m).

【0147】

工程 6

3-ブロモ-4-[3-(メチルチオ)フェニル]-2-オキソブタン酸エチル (8.5 g) を EtOH (85 ml) に溶解し、続いて、チオ尿素 (3.91 g) を溶液に加えた。 N_2 雰囲気下、反応混合物を2.5時間還流した。冷却した反応混合物を、減圧下エバポレートした。残渣に飽和 NaHCO_3 および水を加え、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ (1:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、2-アミノ-5-[3-(メチルチオ)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (7.1 g) を褐色の油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 1.25(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45(3H, s), 4.21(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.30(2H, s), 6.96 - 7.29(4H, m).

MS: 309($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0148】

工程 7

N_2 雰囲気下、2-アミノ-5-[3-(メチルチオ)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (7 g) を CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解した。続いて、0 にてピリジン (3.85 ml) および AcCl (1.78 ml) を溶液に滴下し、反応混合物を室温にて1.5時間攪拌した。沈殿物を減圧下で濾過して、2-(アセチルアミノ)-5-[3-(メチルチオ)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (4.77 g) を無色の固体として得た。

30

mp. 187.5-188.5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 1.28(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.09(3H, s), 2.45(3H, s), 4.28(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.45(2H, s), 7.00 - 7.23(3H, m), 7.26(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 12.43(1H, s).

MS: 351($\text{M}+\text{H}$) $^+$

40

【0149】

工程 8

2-(アセチルアミノ)-5-[3-(メチルチオ)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (7.3 g) を THF (100 ml) に懸濁し、続いて0 にて水素化ホウ素リチウム (907 mg) を分割して溶液に加えた。反応混合物を10時間還流し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を混合物に加え、室温にて2時間攪拌した。懸濁液を減圧下で濾過し、濾液を減圧濃縮し、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。固体をエチルエーテルで洗浄して、N-{4-(ヒドロキシメチル)-5-[3-(メチルチオ)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド (5.1 g) を無色の固体として得た。

50

mp. 140-141.5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08(3H, s), 2.44(3H, s), 4.08(2H, s), 4.48(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.08(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.08(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.99-7.19(3H, m), 11.94(1H, s).

MS: 309($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0150】

工程 9

N - { 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (5 g) を MeOH (5 ml) および CHCl_3 (50 ml) に溶解した。続いて、 N_2 雰囲気下にて酸化マンガニ (IV) (14.1 g) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて 20 時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣の油状物をエチルエーテルで固体化させて、N - { 4 - ホルミル - 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (4.46 g) をオフホワイトの固体として得た。

10

mp. 148-149.5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.12(3H, s), 2.45(3H, s), 4.50(2H, s), 6.99-7.25(3H, m), 7.27(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 10.04(1H, s), 12.35(1H, brs).

MS: 307($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0151】

工程 10

N_2 雰囲気下、1 - (ブromoメチル) - 4 - ニトロベンゼン (959 mg)、トリフェニルホスフィン (1.16 g) および DMF (12 ml) を混合した。反応混合物を室温にて 2.5 時間攪拌した。続いて、0 にてカリウム *tert* - ブトキシド (586 mg) および N - { 4 - ホルミル - 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (800 mg) を混合物に加え、混合物を室温にて 15 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、 AcOEt で抽出した。有機層を 1 N - HCl 、水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を CHCl_3 / AcOEt (1 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドおよび N - { 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの混合物 (E : Z = 1 : 2) (1.08 g) を黄色のアモルファスとして得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08($3\text{H} \times 2/3$, s), 2.12($3\text{H} \times 1/3$, s), 2.44(3H, s), 4.06($2\text{H} \times 2/3$, s), 4.32($2\text{H} \times 1/3$, s), 6.73($1\text{H} \times 2/3$, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.87($1\text{H} \times 2/3$, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.97-8.27($26/3\text{H}$, m), 11.87($1\text{H} \times 2/3$, s), 12.19($1\text{H} \times 1/3$, s).

MS: 426($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0152】

工程 11

ベルオキシ-硫酸カリウム (1.55 g) を水 (2.5 ml) および THF (8 ml) に懸濁し、続いて、 THF (2 ml) 中の、N - { 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドおよび N - { 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの混合物 (E : Z = 1 : 2) (1.07 g) を、0 にて懸濁液に滴下した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、続いて水を懸濁液に加え、混合物を AcOEt (2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、N - { 5 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (940.7 mg) を褐色のアモルファスとして得た。

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08(3H, s), 3.18(3H, s), 4.24(2H, s), 6.73(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.84-7.44(8H, m), 11.92(1H, s).

MS: 458(M+H) $^+$

【 0 1 5 3 】

工程 1 2

N - { 5 - [3 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 g)、10%パラジウムカーボン (656 mg)、MeOH (10 ml)、THF (10 ml) および AcOH (1 ml) を混合した。反応混合物を4気圧の H_2 雰囲気下、室温にて2時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、 CHCl_3 / MeOH (20 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [2 - (4 - アミノフェニル)エチル] - 5 - [3 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (479.5 mg) を黄色のアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08(3H, s), 2.59-2.86(4H, m), 3.18(3H, s), 4.02(2H, s), 4.84(2H, brs), 6.46(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.78(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.88(4H, m), 12.03(1H, s).

MS: 430(M+H) $^+$

【 0 1 5 4 】

工程 1 3

N_2 雰囲気下、N - { 4 - [2 - (4 - アミノフェニル)エチル] - 5 - [3 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (470 mg)、N, N' - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (340 mg) および THF (5 ml) を混合した。反応混合物を室温にて18時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を CHCl_3 / AcOEt (1 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、({ [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [3 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル)フェニル]アミノ } メチリデン)ピスカルバミン酸ジ - tert - ブチル (502.9 mg) を黄色のアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.39(9H, s), 1.51(9H, s), 2.09(3H, s), 2.85(4H, s), 3.18(3H, s), 4.06(2H, s), 7.13(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.37-7.45(1H, m), 7.41(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74-7.80(2H, m), 9.94(1H, s), 11.44(1H, s), 12.05(1H, s).

MS: 672(M+H) $^+$

【 0 1 5 5 】

工程 1 4

N_2 雰囲気下、({ [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [3 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル)フェニル]アミノ } メチリデン)ピスカルバミン酸ジ - tert - ブチル (480 mg)、4 N - HCl - 1, 4 - ジオキサン溶液 (8 ml) および MeOH (2 ml) を混合し、反応混合物を室温にて14時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水および AcOEt に溶解し、混合物を飽和 NaHCO_3 で塩基性 ($\text{pH} = 8$) とした。沈殿物を減圧下で集め、固体を CH_3CN で洗浄して、N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ)メチル]アミノ } フェニル)エチル] - 5 - [3 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (157.1 mg) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 212-213.5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08(3H, s), 2.67-2.91(4H, m), 3.19(3H, s), 4.08(2H, s), 6.80(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS: 472(M+H) $^+$

【 0 1 5 6 】

製造例 2 : N - { 4 - [4 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 1 5 7 】

工程 1

4 - アセチル安息香酸エチル (1 0 g) を A c O H (8 0 m l) に溶解し、続いて 9 0 % ピリジニウムトリプロマイド (2 2 . 2 g) および A c O H 中の 3 3 % 臭化水素酸 (3 0 m l) を 0 にて溶液に加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、氷水に注いだ。沈殿物を減圧下で集めて、4 - (ブロモアセチル) 安息香酸エチル (1 5 . 1 g) をオフホワイトの固体として得た。

10

mp. 67-68.5

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 5.00(2H, s), 8.09(2H, d, J=9.0Hz), 8.14(2H, d, J=9.0Hz).

【 0 1 5 8 】

工程 2

N₂ 雰囲気下、4 - (ブロモアセチル) 安息香酸エチル (1 5 g)、トリフェニルホスフィン (1 4 . 5 g)、CH₃CN (2 0 0 m l) およびピリジン (0 . 1 m l) を混合した。反応混合物を室温にて 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下にて留去した。残渣のアモルファスを THF / エチルエーテルで固体化して、{ 2 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニル] - 2 - オキソエチル } (トリフェニル) ホスホニウムプロマイド (2 2 . 7 g) を無色の固体として得た。

20

mp. 201-202.5

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.35(3H, t, J=7.0Hz), 4.37(2H, q, J=7.0Hz), 6.31(2H, d, J=13.0Hz), 7.70-7.96(15H, m), 8.14(2H, d, J=8.5Hz), 8.22(2H, d, J=8.5Hz).

【 0 1 5 9 】

工程 3

Na₂CO₃ (5 . 9 6 g) を、分液漏斗中の { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニル] - 2 - オキソエチル } (トリフェニル) ホスホニウムプロマイド (1 5 g)、ベンゼン (1 4 0 m l) および水 (1 4 0 m l) に加え、混合物を固体が溶解するまで (約 3 0 分) 振った。水層を分離し、ベンゼンにて抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。ベンゼン (1 1 0 m l)、続いて 4 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド (4 . 7 1 g) を加え、溶液を 2 2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を減圧濃縮した。残渣を n - ヘキサン / A c O E t (3 : 1) を溶出液として用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、n - ヘキサン中で粉砕して、4 - { (2 E) - 3 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - プロペノイル } 安息香酸エチル (5 g) を黄色固体として得た。

30

mp. 115-115.5

¹H-NMR (CDCl₃), __ (ppm): 1.43(3H, t, J=7.5Hz), 2.53(3H, s), 4.42(2H, q, J=7.5Hz), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(1H, d, J=15.5Hz), 7.57(2H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=15.5Hz), 8.04(2H, d, J=8.5Hz), 8.17(2H, d, J=8.5Hz).

40

MS: 327(M+H)⁺

【 0 1 6 0 】

工程 4

4 - { 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] プロパノイル } 安息香酸エチルを、製造例 2 の工程 3 の化合物から、製造例 1 の工程 1 と同様の方法で製造した。

mp. 118-119.5

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 3.06(2H, t, J=7.5Hz), 3.19(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.5Hz), 4.35(2H, q, J=7.0Hz), 7.58(2H, d, J=8.5Hz), 7.84(2H, d, J=8.5Hz), 8.06(2H, d, J=8.5Hz), 8.12(2H, d, J=8.5Hz).

50

MS: 361(M+H)+

【 0 1 6 1 】

工程 5

4 - { 2 - ブロモ - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]プロパノイル } 安息香酸エチルを、製造例 2 の工程 4 の化合物から、製造例 1 の工程 5 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 3.21(3H, s), 3.38(1H, dd, J=14.5, 9.0Hz), 3.70(1H, dd, J=14.5, 5.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 6.06(1H, dd, J=9.0, 5.0Hz), 7.58(2H, d, J=8.5Hz), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 8.10(2H, d, J=8.5Hz), 8.22(2H, d, J=8.5Hz).

10

MS: 439(M+H)+

【 0 1 6 2 】

工程 6

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } 安息香酸エチルを、製造例 2 の工程 5 の化合物から、製造例 1 の工程 6 と同様の方法で製造した。

Mp. 205.5-207

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.32(3H, t, J=7.0Hz), 3.20(3H, s), 4.26(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.0Hz), 7.03(2H, s), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.88(2H, d, J=8.0Hz), 7.97(2H, d, J=8.5Hz).

20

MS: 417(M+H)+

【 0 1 6 3 】

工程 7

4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } 安息香酸エチルを、製造例 2 の工程 6 の化合物から、製造例 1 の工程と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.0Hz), 2.13(3H, s), 3.20(3H, s), 4.33(2H, q, J=7.0Hz), 4.42(2H, s), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.77(2H, d, J=8.0Hz), 7.88(2H, d, J=8.0Hz), 8.03(2H, d, J=8.0Hz), 12.28(1H, s).

MS: 459(M+H)+

30

【 0 1 6 4 】

工程 8

N - { 4 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドを、製造例 2 の工程 7 の化合物から、製造例 1 の工程 8 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.12(3H, s), 3.12(3H, s), 4.35(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.5Hz), 5.22(1H, t, J=5.5Hz), 7.38(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(2H, d, J=8.5Hz), 7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 12.20(1H, s).

MS: 417(M+H)+

【 0 1 6 5 】

40

工程 9

N₂ 雰囲気下、N - { 4 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 . 2 5 g)、CHCl₃ (1 2 m l)、CH₃CN (1 2 m l) およびデス - マーチンペルヨージナン (1 . 9 1 g) を 0 にて混合した。反応混合物を

室温にて 1 時間攪拌し、CHCl₃ 中に希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO₃、水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥して、減圧濃縮した。残渣を CHCl₃ / MeOH (2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - (4 - ホルミルフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 . 9 9 g) を褐色の油状物

50

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.14(3H, s), 3.20(3H, s), 4.45(2H, s), 7.49(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 10.04(1H, s), 12.28(1H, s).

MS: 415(M+H) $^+$

【 0 1 6 6 】

工程 1 0

N_2 雰囲気下、N - { 4 - (4 - ホルミルフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 . 9 9 g)、(トリフェニル - ホスホラニリデン) 酢酸メチル (3 . 2 1 g) および THF (2 0 m l) を室温にて混合し、混合物を 1 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣の固体を AcOEt で洗浄して、(2 E) - 3 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) アクリル酸メチル (7 7 9 . 3 m g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 217-218.5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.13(3H, s), 3.20(3H, s), 3.73(3H, s), 4.41(2H, s), 6.67(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.80(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.23(1H, s).

MS: 471(M+H)

【 0 1 6 7 】

工程 1 1

N_2 雰囲気下、(2 E) - 3 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) アクリル酸メチル (2 . 3 g)、10%パラジウムカーボン (1 . 9 6 g)、メタノール (2 3 m l)、THF (2 3 m l) および AcOH (2 . 3 m l) を混合した。 H_2 雰囲気下 (4 気圧)、反応混合物を室温にて 7 時間攪拌し、混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して、3 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) プロパン酸メチル (1 . 2 8 g) を無色の固体として得た。

mp. 129-131

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.12(3H, s), 2.66(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.20(3H, s), 3.58(3H, s), 4.35(2H, s), 7.29(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.17(1H, s).

MS: 473(M+H)

【 0 1 6 8 】

工程 1 2

3 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) プロパン酸メチル (1 . 0 1 g)、1N - NaOH (5 . 3 4 m l) および 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) を 0 にて混合し、反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去し、残渣の水溶液を AcOEt で洗浄し、水層を 1N - HCl で酸性とした。沈殿物を減圧下にて濾別して、3 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) プロパン酸 (8 0 0 . 5 m g) を無色の固体として得た。

mp. 208.5-210

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.12(3H, s), 2.55(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.20(3H, s), 4.35(2H, s), 7.30(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 12.16(1H, brs), 12.18(1H, s).

MS: 459(M+H)

【 0 1 6 9 】

工程 1 3

N₂ 雰囲気下、3 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) プロパン酸 (4 0 0 m g)、Et₃N (0 . 1 8 2 m l) および t - BuOH (8 m l) を混合した。ジフェニルホスホリルアジド (0 . 2 2 6 m l) を室温にて溶液に滴下し、反応混合物を 1 0 時間還流して、室温まで冷却した。混合物を AcOEt で希釈し、有機溶液を 1 N - HCl、水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を CHCl₃ / MeOH (2 0 : 1) を溶出液として用いて NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、[2 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (1 6 8 . 3 m g) を無色のアモルファスとして得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.36(9H, s), 2.12(3H, s), 2.72(2H, m), 3.15(2H, m), 3.20(3H, s), 4.35(2H, s), 6.88(1H, t, J=5.5Hz), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(2H, d, J=8.5Hz), 7.52(2H, d, J=8.5Hz), 7.88(2H, d, J=8.5Hz), 12.17(1H, s).

MS: 530(M+H)

【 0 1 7 0 】

工程 1 4

N₂ 雰囲気下、[2 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (1 4 6 . 5 m g)、4 N - HCl - 1 , 4 - ジオキサン溶液 (3 m l) および MeOH (1 m l) を混合した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。N₂ 雰囲気下にて、残渣、(1 H - ピラゾール - 1 - イルメチリデン) ビスカルバミン酸ジ - tert - ブチル (8 5 . 8 m g)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 9 6 4 m l)、THF (3 m l) および DMF (1 m l) を混合し、反応混合物を室温にて 2 時間攪拌して、減圧濃縮した。残渣を CHCl₃ / MeOH (2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、([2 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) エチルアミノ] メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - tert - ブチル (1 1 8 . 8 m g) を無色のアモルファスとして得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.39(9H, s), 1.44(9H, s), 2.12(3H, s), 2.85(2H, m), 3.33(3H, s), 3.56(2H, m), 4.35(2H, s), 7.31(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.54(2H, d, J=8.0Hz), 7.87(2H, d, J=8.0Hz), 8.36(1H, t, J=5.5Hz), 11.49(1H, s), 12.17(1H, s).

30

MS: 672(M+H)

【 0 1 7 1 】

工程 1 5

N₂ 雰囲気下、({ 2 - (4 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル) エチルアミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - tert - ブチル (1 4 4 . 7 m g)、MeOH (1 m l) および 4 N - HCl - 1 , 4 - ジオキサン溶液 (3 m l) を混合した。反応混合物を室温にて 1 9 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣を AcOEt で洗浄して、N - { 4 - [4 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド塩酸塩 (6 7 . 3 m g) を淡褐色のアモルファスとして得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.13(3H, s), 2.76-2.90(2H, m), 3.21(3H, s), 3.32-3.49(2H, m), 4.36(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.54(2H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, t, J=5.5Hz), 7.88(2H, d, J=8.0Hz), 12.18(1H, s).

MS: 472(M+H) フリー体

【 0 1 7 2 】

製造例 3 : N - { 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル }

50

アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 1 7 3 】

工程 1

臭化銅 (I I) (9 . 7 5 g) の A c O E t (1 5 0 m l) の懸濁液に、2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (3 g) の C H C l ₃ (7 5 m l) の溶液を加えた。反応混合物を 2 3 時間還流し、室温まで冷却して、短く充填したシリカゲルで A c O E t / n - ヘキサン (1 : 1) で溶出して濾過した。溶媒を減圧留去して、3 - ブロモ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (4 . 2 g) を黄色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃), __ (ppm): 1.37(3H, t, J=7.0Hz), 3.25(1H, dd, J=14.5, 7.5Hz), 3.54(1H, dd, J=14.5, 7.5Hz), 4.35(2H, q, J=7.0Hz), 5.27(1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.41(5 H, m).

10

【 0 1 7 4 】

工程 2

E t O H (1 1 0 m l) に 3 - ブロモ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (5 . 8 g) を溶解し、続いてチオ尿素 (3 . 1 g) を溶液に加え、N₂ 雰囲気下、反応混合物を 2 時間還流した。冷却した反応混合物を減圧下エバポレートした。残渣の固体を飽和 N a H C O ₃ および水に懸濁 (p H = 8) し、固体を濾取し、C H C l ₃ / M e O H (1 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、2 - アミノ - 5 - ベンジル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (8 0 8 . 2 m g) を黄色の蠟状物として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, s), 7.02(2H, s), 7.11-7.39(5H, m).

MS: 263(M+H)⁺

【 0 1 7 5 】

工程 3

ピリジン (2 1 m l) に 2 - アミノ - 5 - ベンジル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 . 1 g) を溶解し、続いて、N₂ 雰囲気下、0 にて塩化アセチル (1 . 7 1 m l) を溶液に滴下した。反応混合物を室温にて 2 . 5 時間攪拌した。0 にて溶液に水を加え、沈殿物を減圧下で濾別した。固体をジエチルエーテルで洗浄して、2 - (アセチルアミノ) - 5 - ベンジル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 . 9 2 g) を褐色の固体として得た。

30

mp. 178-180

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 2.09(3H, s), 4.28(2H, q, J=7.0Hz), 4.48(2H, s), 7.19-7.39(5H, m), 12.41(1H, s).

MS: 305(M+H)⁺

【 0 1 7 6 】

工程 4

T H F (2 0 m l) に 2 - (アセチルアミノ) - 5 - ベンジル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 . 0 g) を溶解し、続いて 0 にて水素化ホウ素リチウム (1 2 4 m g) を溶液に分割して加えた。反応混合物を 4 . 5 時間還流し、M e O H で反応を停止した。混合物を減圧濃縮し、C H C l ₃ / M e O H (2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。残渣のアモルファス状物質を M e O H (1 m l) および C H C l ₃ (8 m l) に溶解し、続いて、N₂ 雰囲気下、酸化マンガン (I V) (1 . 2 6 g) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて 1 2 時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣を C H C l ₃ / M e O H (2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (5 - ベンジル - 4 - ホルミル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 5 1 m g) を淡黄色の固体として得た。

40

mp. 191-192.5

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.12(3H, s), 4.53(2H, s), 7.19-7.40(5H, m), 10.04(1H,

50

s), 12.34(1H, s).

MS: 261(M+H)⁺

【 0 1 7 7 】

工程 5

N - { 5 - ベンジル - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドを、製造例 3 の工程 4 の化合物から、製造例 1 の工程 1 0 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.06, 2.13(3H, s), 4.03, 4.18(2H, s), 6.69(1H, s), 7.17-7.35(6H, m), 7.40、7.54(2H, dx2, J=8.9Hz), 7.99, 8.20(2H, dx2, J=8.9Hz), 9.97, 10.19(1H, sx2).

MS: 380(M+H)⁺

【 0 1 7 8 】

工程 6

N - { 5 - ベンジル - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドのクロロホルム溶液に、氷冷下、クロロスルホン酸を滴下した。これを室温にて 1 5 時間攪拌し、続いてロータリーエバポレートして量を減らした。溶液に飽和 N a H C O₃ 水溶液を加えた。混合物を T H F で抽出し、有機層を M g S O₄ で乾燥し、濃縮して、4 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) ベンゼンスルホンクロライドを粗製の油状物として得た。これをさらに精製することなしに次の反応に用いた。

MS: 478(M+H)⁺

【 0 1 7 9 】

工程 7

4 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) ベンゼンスルホンクロライド (1 7 0 m g) の T H F (5 m l) 溶液に、5 にて水酸化アンモニウム (2 8 %、1 . 5 m l) を加え、混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、混合物を酢酸エチルで抽出し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、橙色の粉末を得た。m / z 4 5 9 (M + H)⁺

得られた橙色の粉末を M e O H および A c O H (1 m l) に溶解し、溶液に 1 0 % P d / C (5 0 % w e t) を加え、混合物を水素下、2 5 にて 1 5 時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を 0 . 1 N - N a O H 水に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を M g S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムおよびメタノール (2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (3 3 m g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 1.88(3H, s), 3.65-2.76(4H, m), 3.93(2H, s), 4.84(2H, s), 6.46(2H, d, J=8.3Hz), 6.78(2H, d, J=8.3Hz), 7.22(2H, d, J=8.3Hz), 7.28(2H, s), 7.72(2H, d, J=8.3Hz), 12.00(1H, s).

MS: 431(M+H)⁺

【 0 1 8 0 】

工程 8

((Z) - { [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 3 の工程 7 の化合物から、製造例 1 の工程 1 3 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.39(9H, s), 1.50(9H, s), 2.08(3H, s), 2.85(4H, br), 4.00(2H, s), 7.15(2H, d), 7.30(2H, d), 7.43(2H, d), 7.72(2H, d), 9.95(1H, s), 11.44(1H, s), 12.03(1H, s).

MS: 673(M+H)⁺

【 0 1 8 1 】

工程 9

表題化合物を、製造例 3 の工程 8 で得られた化合物から、製造例 1 の工程 1 4 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.95(3H, s), 2.86(4H, s), 3.99(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.5Hz), 7.25(2H, d, J=8.5Hz), 7.27-7.35(8H, m), 7.74(2H, d, J=8.5Hz), 10.30(1H, s), 12.03(1H, s).

MS: 473(M+H)⁺

【 0 1 8 2 】

製造例 4 : N - (4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 5 - { 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] ベンジル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 1 8 3 】

工程 1

4 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) ベンゼンスルホニルクロライド (4 3 5 m g) の T H F (1 0 m l) 溶液にジメチルアミン (5 0 % 溶液、4 0 0 μ l) を 2 5 にて加え、混合物を 2 5 にて 1 2 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液で反応を停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を M g S O ₄ で乾燥し、濾過して、減圧濃縮して、橙色の粉末を得た。

得られた橙色の粉末を D M F、M e O H および A c O H (それぞれ 1 0 m l、5 m l および 2 m l) に溶解した。この溶液に、1 0 % P d / C (5 0 % w e t、2 0 0 m g) を加え、3 気圧の水素下にて混合物を 1 時間攪拌し、続いてセライト濾過した。濾液を 0 . 1 N - N a O H 水溶液に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムおよびメタノール (2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 5 - { 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] ベンジル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 0 0 m g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.08(3H, s), 2.56(4H, s), 3.36(6H, s), 3.99(2H, s), 4 . 84(2H, s), 6.45(2H, d), 6.75(2H, d), 7.27(2H, d), 7.64(2H, d), 12.03(1H, s).

MS: 459(M+H)⁺

【 0 1 8 4 】

工程 2

[(Z) - ({ 4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] ベンジル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル } アミノ) メチリデン] ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 4 の工程 1 の化合物から、製造例 1 の工程 1 3 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.38(9H, s), 1.50(9H, s), 2.08(3H, s), 2.54(6H, s), 2 . 84(4H, s), 4.02(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.43(2H, d, J=8.4Hz), 7.61(2H, d, J=8.4Hz), 9.99(1H, s), 11.45(1H, s).

【 0 1 8 5 】

工程 3

表題化合物を、製造例 4 の工程 2 の化合物から、製造例 1 の工程 1 4 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.09(3H, s), 2.57(6H, s), 2.84(4H, s), 4.08(2H, s), 7 . 12(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.42(4H, br, J=8.0Hz), 8.02(2H, d, J=8.0Hz), 9.86(1H, s), 12.05(1H, s).

MS: 501(M+H)⁺

【 0 1 8 6 】

製造例 5 : N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - 3 - オキソ
ブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 1 8 7 】

工程 1

3 - フェニルプロパン酸エチル (8 g) の CH_2Cl_2 (25 ml) 溶液に塩化プロモ
アセチル (6 . 0 ml) を加えた。この溶液を、 - 5 °C に保った。溶液に塩化アルミニ
ウム (16 . 2 g) を 15 分かけて加え、塩化アルミニウムの添加後、これを 0 °C にて 3
0 分間攪拌した。続いて、反応混合物を 1 時間還流した。さらに、反応混合物を氷水に注
ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、
減圧濃縮して、緑色の液体の 3 - [4 - (プロモアセチル) フェニル] プロパン酸エチル
を得た。これをさらに精製することなしに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.02 (2H,
t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.43 (2H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.92 (2H, d
, $J=8.1\text{Hz}$).

【 0 1 8 8 】

工程 2

3 - [4 - (プロモアセチル) フェニル] プロパン酸エチル (13 g) をエタノール (EtOH , 70 ml) に溶解し、溶液にチオ尿素 (4 . 8 g) を加え、混合物を 3 時間還
流し、続いてロータリーエバポレートをして量を減らした。得られた濃縮溶液を水に注ぎ
、混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、
3 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] プロパン酸エチル
を淡黄色の油状物として得た。これをさらに精製することなしに次の反応に用いた。

MS: m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 1 8 9 】

工程 3

3 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] プロパン酸エチ
ル (12 . 4 g) の CH_2Cl_2 (100 ml) 溶液に、 25 °C にて塩化アセチル (3 .
82 ml) およびピリジン (5 . 8 ml) を加え、これを 25 °C にて 12 時間攪拌し、続
いて減圧濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、これを NaHCO_3 水溶液および塩化
アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、
褐色の固体を得た。得られた褐色の固体をメタノール (80 ml) および THF (50 ml)
に溶解し、この溶液に 1 N - NaOH (50 ml) を加え、混合物を 25 °C にて 12
時間攪拌し、濃縮して量を減らした。水溶液に 1 N - HCl 溶液を加えて、無色の沈殿物
を得た。これを濾取し、水で洗浄して、3 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 -
チアゾール - 4 - イル] フェニル } プロパン酸 (12 . 1 g) を無色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 2.15 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$
), 7.27 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 12.24 (1H, s).

MS: 291 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 1 9 0 】

工程 4

3 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } プ
ロパン酸 (3 g) の CH_2Cl_2 (30 ml) 溶液に 5 °C にて塩化オキザリル (1 . 35
ml) を滴下した。5 分後、3 滴の DMF を加え、これを 25 °C にて 1 時間攪拌した。続
いて、溶媒および試薬を留去し、残渣を THF (30 ml) に溶解した。得られた酸塩化
物の氷冷溶液に、イソシアノ酢酸エチル (2 . 82 ml) および 1 , 8 - ジアザビシクロ
[4 . 5 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU , 4 . 64 ml) の THF (30 ml) 溶液
を加えた。これを、 25 °C にて 2 日間攪拌した。これを、 0 . 1 N - HCl 水で停止し、
酢酸エチルで抽出して、抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を C
 H_2Cl_2 および MeOH (5 / 1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグ

10

20

30

40

50

ラフィーで精製して、5 - (2 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 . 2 5 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.26(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.15(3H, s), 2.96(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.33(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.22(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 7.78(2H, d), 8.37(1H, s), 12.20(1H, s).

MS: 386(M+H) $^+$

【 0 1 9 1 】

工程 5

5 - (2 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 . 1 4 g) の MeOH (5 m l) 溶液に濃 HCl (1 0 m l) を加え、これを 8 0 にて 8 時間攪拌した。続いて、これを減圧濃縮して、1 - アミノ - 4 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - ブタノン二塩酸塩を粗製の固体として得た。これをさらに精製することなしに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.93(4H, m), 3.95(2H, m), 7.02(1H, s), 7.33(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.21(3H, br), 8.77(2H, br).

【 0 1 9 2 】

工程 6

1 - アミノ - 4 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - ブタノン二塩酸塩 (1 . 8 g) の塩化メチレン (2 0 m l) および DMF (2 0 m l) 溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、3 . 3 m l) および ジ - tert - ブチルジカルボネート (1 . 2 9 g) を加えた。反応液を室温にて 1 2 時間攪拌し、溶液に水を加え、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過しおよび濃縮した。得られた油状物をピリジン (2 0 m l) に溶解し、これに氷冷下にて、塩化アセチル (0 . 5 7 m l) を加えた。これを 2 5 にて 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた黄色の油状物をヘキサンおよび AcOEt (1 0 / 1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } - 2 - オキソブチル) カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 3 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.38(9H, s), 2.15(3H, s), 2.76(4H, br), 3.76(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.07(1H, t), 7.25(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.78(2H, d), 12.22(1H, s).

MS: m/z 404(M+H) $^+$

【 0 1 9 3 】

工程 7

(4 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } - 2 - オキソブチル) カルバミン酸 tert - ブチル (2 6 0 m g) を 4 N - HCl - ジオキサンで室温にて 2 時間処理した。続いて、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテル (IPE) 中で粉碎して、N - { 4 - [4 - (4 - アミノ - 3 - オキソブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド塩酸塩 (2 1 8 m g) を無色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.16(3H, s), 2.89(4H, d x2), 3.81(2H, m), 7.28(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 7.80(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.10(3H, br), 12.23(1H, br).

MS: 304(M+H) $^+$

【 0 1 9 4 】

工程 8

{ (E) - [(4 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } - 2 - オキソブチル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - tert

10

20

30

40

50

- ブチルを、製造例 5 の工程 7 の化合物から、製造例 1 の工程 1 3 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 1.38(9H, s), 1.43(9H, s), 2.15(3H, s), 2.84(4H, s), 4.24(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.79(2H, d), 8.72(1H, br), 10.15(1H, s), 11.43(1H, s), 12.22(1H, s).

MS: 546($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 1 9 5 】

工程 9

表題化合物を、製造例 5 の工程 8 の化合物から、製造例 1 の工程 1 4 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 2.16(3H, s), 2.73-2.94(4H, m), 3.38(2H, m), 6.53(1H, br), 7.26(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(2H, s), 7.54(1H, s), 7.80(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 11.50(1H, s), 12.05(1H, s), 12.21(1H, s).

MS: m/z 346($\text{M}+\text{H}$) フリー体

【 0 1 9 6 】

製造例 6 : N - (4 - { 2 - [4 - (3 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } プロピル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 1 9 7 】

工程 1

N - [4 - (クロロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (23 . 6 g) のトルエン (200 ml) およびアセトニトリル (80 ml) 溶液に 25 にてトリフェニルホスフィン (35 . 7 g) を加え、混合物を 130 で 12 時間攪拌した。得られた沈殿を濾取し、IPE で洗浄して、{ [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } (トリフェニル) ホスホニウムクロライド (35 . 7 g) を無色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 2.11(3H, s), 5.25(2H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 7.68-7.92(15H, m), 12.06(1H, s).

【 0 1 9 8 】

工程 2

(2 E) - 3 - (4 - ホルミルフェニル) アクリル酸メチルを、ベンゼン - 1 , 4 - ジカルボアルデヒドから、製造例 2 の工程 1 0 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6), __ (ppm): 3.75(3H, s), 6.83(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.95(4H, s), 10.03(1H, s).

【 0 1 9 9 】

工程 3

(2 E) - 3 - (4 - { (E) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ビニル } フェニル) アクリル酸メチルを、製造例 6 の工程 1 の化合物および製造例 6 の工程 2 の化合物から、製造例 2 の工程 3 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 2.15(3H, s), 3.73(3H, s), 6.66(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 7.55-7.78(2H, m), 7.95(4H, s), 12.20(1H, br).

MS: 329($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 2 0 0 】

工程 4

3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) プロパン酸メチルを、製造例 6 の工程 3 の化合物から、製造例 2 の工程 1 1 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), __ (ppm): 2.24(3H, s), 2.61(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.94(4H, s), 3.67(3H, s), 6.49(1H, s), 7.09(4H, s).

MS: 333($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 2 0 1 】

工程 5

3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) プロパン酸メチル (1 . 0 g) を T H F (2 0 m l) に溶解し、リチウムテトラヒドロボレート (1 . 0 7 g) を分割して 5 にて加えた。反応混合物を 4 時間還流し、 Na_2SO_4 を加え、混合物を 1 2 時間攪拌した。沈殿物を濾過によって除去し、有機溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチル (3 : 2 - 1 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (4 - { 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 0 0 m g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 1.87(2H, m), 2.24(3H, s), 2.68(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.94(4H, s), 3.68(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.50(1H, s), 7.10(4H, s).

MS: 305(M+H)⁺

【 0 2 0 2 】

工程 6

N - (4 - { 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 8 0 m g) の T H F (5 m l) 溶液に、0 にてトリフェニルホスフィン (2 3 3 m g) および CBr_4 (2 9 4 m g) を加え、これを 2 5 にて 1 時間攪拌し、水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチル (1 / 2) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N - (4 - { 2 - [4 - (3 - プロモプロピル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 1 7 . 2 m g) を無色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 2.02(2H, m), 2.11(3H, s), 2.66(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.87(4H, br), 3.49(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.73(1H, s), 7.11(4H, s), 12.08(1H, s).

MS: 367, 369(M+H)⁺

【 0 2 0 3 】

工程 7

N - (4 - { 2 - [4 - (3 - プロモプロピル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 7 5 m g) の D M F (5 m l) 溶液に 2 5 にてフタルイミドカリウムを加えた。混合物を 5 0 にて 2 . 5 時間攪拌し、水に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチル (1 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N - [4 - (2 - { 4 - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) プロピル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (1 7 4 . 1 m g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), __ (ppm): 1.95(2H, m), 2.11(3H, s), 2.57(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.82(4H, s), 3.59(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 7.08(4H, s), 7.83(3H, s).

MS: 434(M+H)⁺

【 0 2 0 4 】

工程 8

N_2 雰囲気下、N - [4 - (2 - { 4 - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) プロピル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (8 7 . 1 m g)、ヒドラジン-水和物 (0 . 1 7 4 m l) および MeCN (2 m l) を混合した。反応混合物を 5 0 にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を CHCl_3 で希釈し、沈殿物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、残渣を CHCl_3 / MeOH (2 0 : 1) を溶出液として用いて NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (4 - { 2 - [4 - (3 - アミノプロピル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (5 0 m g) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.61(1H, m), 2.11(3H, s), 2.56(2H, m), 2.87(4H, s), 3.32(2H, m), 6.72(1H, s), 7.09(4H, s).

MS: 304(M+H)⁺

【 0 2 0 5 】

工程 9

((Z) - { [3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) プロピル] アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 6 の工程 8 の化合物から、製造例 1 の工程 1 3 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.38(9H, s), 1.47(9H, s), 1.79(2H, br), 2.11(3H, s), 2.55(2H, br), 2.86(4H, s), 3.26(2H, br), 6.72(1H, s), 7.11(4H, s), 8.30(1H, br), 11.45(1H, s), 12.10(1H, s).

MS: 546(M+H)⁺

【 0 2 0 6 】

工程 1 0

表題化合物を、製造例 6 の工程 9 の化合物から、製造例 1 の工程 1 4 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.74(2H, m), 2.11(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.1Hz), 2.87(4H, s x2), 3.09(2H, m), 6.73(1H, s), 7.12(4H, s), 7.21(4H, br), 7.87(1H, br), 12.10(1H, s).

MS: 346(M+H)⁺

【 0 2 0 7 】

製造例 7 : N - { 4 - [4 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } ブチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 2 0 8 】

工程 1

4 - フェニル - 1 - ブタノール (1 5 g) の CH_2Cl_2 (1 5 0 m l) 溶液に 0 にて塩化ピバロイル (1 4 . 2 m l) およびジイソプロピルエチルアミン (2 6 . 1 m l) を加えた。混合物を 2 5 にて 2 時間攪拌し、水に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ピバル酸 4 - フェニルブチル (2 1 g) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.19(9H, s), 1.63-1.74(4H, m), 2.64(2H, m), 4.06(2H, m), 7.15-7.33(5H, m).

MS: m/z 235(M+H)⁺

【 0 2 0 9 】

工程 2

ピバル酸 4 - [4 - (2 - プロモアセチル) フェニル] ブチルを、製造例 7 の工程 1 の化合物から、製造例 5 の工程 1 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.16(9H, s), 1.68-1.79(4H, m), 2.72(2H, t, J=7.1Hz), 4.08(2H, t, J=5.9Hz), 4.43(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.92(2H, d, J=8.0Hz).

MS: 355.357(M+H)⁺

【 0 2 1 0 】

工程 3

ピバル酸 4 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] ブチルを、製造例 7 の工程 2 の化合物から、製造例 5 の工程 2 と同様の方法で製造した。

MS: 333(M+H)⁺

【 0 2 1 1 】

工程 4

ピバル酸 4 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] フェ

10

20

30

40

50

ニル}ブチルを、製造例7の工程3の化合物から、製造例1の工程7と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), --- (ppm): 1.19(9H, s), 1.69(4H, m), 2.67(2H, br), 4.08(2H, br), 7.23(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.8(1H, br).

MS: m/z 375(M+H)

【0212】

工程5

ピバル酸4 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } ブチル (1.5 g) の MeOH (10 ml) 溶液に、氷冷下 MeOH 中のナトリウムメトキシド (28%、0.89 ml) を加え、これを45 にて12時間攪拌した。有機溶媒を留去して量を減らし、5 にて残渣に1N-HCl (10 ml) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をIPE中で粉碎して、N - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシブチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), --- (ppm): 1.37-1.68(4H, m), 2.15(9H, s), 2.59(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.41(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.81(1H, br), 7.24(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.22(1H, s).

MS: m/z 291(M+H)

【0213】

工程6

N - { 4 - [4 - (4 - ブロモブチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドを、製造例7の工程5の化合物から、製造例6の工程6と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), --- (ppm): 1.63-1.89(4H, m), 2.15(3H, s), 2.62(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.22(1H, s).

MS: 353, 355(M+H)⁺

【0214】

工程7

N - (4 - { 4 - [4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) ブチル] フェニル } - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドを、製造例7の工程6の化合物から、製造例6の工程7と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), --- (ppm): 1.62(4H, br), 2.15(3H, s), 2.62(2H, br), 3.60(2H, br), 7.27(2H, d), 7.51(1H, s), 7.77(2H, d), 7.82-7.89(4H, m), 12.22(1H, s).

MS: m/z 420(M+H)

【0215】

工程8

N - { 4 - [4 - (4 - アミノブチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドを、製造例7の工程7の化合物から、製造例6の工程8と同様の方法で製造した。

MS: m/z 290(M+H)

【0216】

工程9

{ (E) - [(4 - { 4 - [2 - (アセチルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル } ブチル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - tert - ブチルを、製造例7の工程8の化合物から、製造例1の工程13と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), --- (ppm): 1.37(9H, s), 1.47(9H, s), 1.56(4H, m), 2.15(3H, s), 2.62(2H, m), 3.30(2H, m), 7.25(2H, d), 7.51(1H, s), 7.29(2H, d), 8.30(1H, t, $J=1.2\text{Hz}$), 11.49(1H, s), 12.21(1H, s).

MS: m/z 532(M+H)

【0217】

工程 10

表題化合物を、製造例 7 の工程 9 の化合物から、製造例 1 の工程 14 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.13-1.20(4H, m), 2.16(3H, s), 2.62(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.14(2H, m), 7.23(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.68(2H, m), 7.80(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.23(1H, s).

MS: m/z 332(M+H) フリー体

【0218】

製造例 8: N - (4 - { 2 - [3 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド塩酸塩の合成

10

【0219】

工程 1

水素化アルミニウムリチウムの乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に、氷冷下、テトラヒドロフラン (100 ml) 中の (3 - ブロモフェニル) 酢酸 (10 g) を加え、混合物を 2 時間還流した。冷却後、反応混合物に水およびロシエル塩水を加えた。混合物をさらに 30 分攪拌し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、2 - (3 - ブロモフェニル) エタノール得た。この化合物は、さらに精製することなしに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.66(1H, brs), 2.84(2H, dd, $J=6.5, 14\text{Hz}$), 3.85(2H, dt, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.13-7.39(4H, m).

20

【0220】

工程 2

2 - (3 - ブロモフェニル) エタノール (7 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、25℃にてtert - ブチルジメチルシリルクロライド (5.77 g) およびイミダゾール (2.84 g) を加え、混合物を 25℃にて 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n - ヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[2 - (3 - ブロモフェニル) エトキシ] (tert - ブチル) ジメチルシランを無色の油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.01(6H, s), 0.88(9H, s), 2.81(2H, dt, $J=6.5, 9.5\text{Hz}$), 3.81(2H, dt, $J=3.0, 6.5\text{Hz}$), 7.14-7.39(5H, brs).

【0221】

工程 3

[2 - (3 - ブロモフェニル) エトキシ] (tert - ブチル) ジメチルシラン (2.45 g) の THF (25 ml) 溶液に、n - ブチルリチウム (1.57 M - ヘキサン溶液、5.58 ml) を - 75℃にて加え、混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。続いて、同じ温度で DMF (1.69 ml) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。塩化アンモニウム水で反応を停止し、室温まで昇温した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチル (20 / 1 - 10 / 1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - ベンズアルデヒド (0.8 g) を無色の油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 0.01(6H, s), 0.85(9H, s), 2.89(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.44-7.58(2H, m), 7.71-7.74(2H, m), 10.00(1H, s).

【0222】

工程 4

N - (4 - { (E) - 2 - [3 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - フェニル] ビニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドを、製造例 8 の工程 3 の化合物から、製造例 2 の工程 3 と同様の方法で製造した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 0.00(6H, s), 0.87(9H, s), 2.22(3H, s), 2.83(2H, t), 3.82(2H, t), 6.84-7.34(7H, m), 10.10(1H, br).

MS: 403(M+H) $^+$

【 0 2 2 3 】

工程 5

N - (4 - { (E) - 2 - [3 - (2 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) フェニル } ビニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (9 2 0 m g) の T H F (1 0 m l) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (1 M - T H F 溶液、 4 . 6 m l) を 0 にて加え、これを 2 5 にて 2 時間攪拌し、水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、N - (4 - { (E) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] ビニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (6 6 0 m g) を粗製の油状物として得た。これをさらに精製することなしに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.22(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.5Hz), 3.25(1H, m), 3.89(2H, t, J=6.5Hz), 6.84-7.72(7H, m), 10.00(1H, br).

MS: 289(M+H) $^+$

【 0 2 2 4 】

工程 6

N - (4 - { 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドを、製造例 8 の工程 5 の化合物から、製造例 2 の工程 1 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.24(3H, s), 2.84(2H, t, J=6.4Hz), 2.95(4H, s), 3.85(2H, t, J=6.4Hz), 6.50(1H, s), 7.01-7.07(3H, m), 7.18-7.22(1H, m).

MS: 291(M+H) $^+$

【 0 2 2 5 】

工程 7

N₂ 雰囲気下、0 にて N - (4 - { 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (3 0 0 m g)、メタンスルホンクロライド (0 . 1 2 m l)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 4 m l) および C H ₂ C l ₂ (7 m l) を混合した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、沈殿物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣を D M F に溶解し、N₂ 雰囲気下、D M F (5 m l) と合わせたフタルイミドカリウム (2 8 7 m g) を加え、反応混合物を 5 0 にて 3 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に A c O E t および 1 N - H C l を加えた。有機層を水、飽和 N a H C O ₃ および食塩水で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をヘキサン / 酢酸エチル (2 / 3) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、N - [4 - (2 - { 3 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (4 3 3 . 6 m g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.85-2.99(6H, m), 3.89(2H, dd, J=7.8, 6.2Hz), 6.46(1H, s), 6.97-7.17(4H, m), 7.72(2H, m), 7.82(2H, m).

MS: 420(M+H) $^+$

【 0 2 2 6 】

工程 8

N - (4 - { 2 - [3 - (2 - アミノエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドを、製造例 8 の工程 7 の化合物から、製造例 6 の工程 8 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.61(2H, m), 2.75(2H, m), 2.88(4H, s), 6.72(1H, s), 6.99-7.21(4H, m).

MS: 290(M+H) $^+$

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

工程 9

((Z) - { [2 - (3 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) エチル] アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 8 の工程 8 の化合物から、製造例 1 の工程 1 3 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.46(9H, s), 1.50(9H, s), 2.27(3H, s), 2.84(2H, t, J=7.0Hz), 2.95(4H, s), 3.66(2H, dd, J=7.0, 6.0Hz), 5.63(1H, dd, J=5.0, 1.5Hz), 6.47(1H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.15-7.23(1H, m), 8.39(1H, br), 11.50(1H, br).

MS: 532(M+H)⁺

【 0 2 2 8 】

10

工程 1 0

表題化合物を、製造例 8 の工程 9 の化合物から、製造例 1 の工程 1 4 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.12(3H, s), 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 2.94(4H, br), 3.35(2H, dt, J=7.3, 6.2Hz), 6.74(1H, s), 7.04-7.25(8H, m), 7.70(1H, t, J=5.4Hz), 12.09(1H, br).

MS: m/z 332(M+H) フリー体

【 0 2 2 9 】

製造例 9 : 2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミドの合成

20

【 0 2 3 0 】

工程 1

エタノール (2 5 m l) 中の、酢酸 3 - クロロ - 2 - オキソプロピル (5 g) およびチオ尿素 (2 . 5 g) の混合物を 4 時間還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、得られた結晶状の沈殿物を濾取し、エタノール (2 0 m l) で洗浄して、酢酸 (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル塩酸塩 (3 . 5 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.07(3H, s), 4.92(2H, s), 6.87(1H, s).

MS: 173(M+H)⁺

【 0 2 3 1 】

工程 2

30

ジクロロメタン (5 6 0 m l) 中の、酢酸 (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル塩酸塩 (5 6 g) およびピリジン (4 5 g) の混合物に、5 にて塩化アセチル (2 3 g) を 3 0 分かけて加え、反応混合物を同じ温度で 1 0 分攪拌した。反応混合物を水 (5 0 0 m l) に注ぎ、クロロホルム (1 L) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の固体をイソプロピルエーテルで濾取し、酢酸 (2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル (4 7 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃), __ (ppm): 2.12(3H, s), 2.29(3H, s), 5.08(2H, s), 6.93(1H, s).

MS: 215(M+H)⁺

【 0 2 3 2 】

40

工程 3

メタノール (6 4 0 m l) 中の、酢酸 (2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル (4 6 g) および炭酸カリウム (3 0 g) を周囲温度にて 3 時間攪拌し、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、不溶物を濾別した。得られた溶液をメタノール / クロロホルム (1 / 9 9) を用いシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体をイソプロピルエーテルで濾取し、N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (3 5 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.12(3H, s), 4.44(2H, d, J=5.0Hz), 5.20(1H, t, J=5.0Hz), 6.88(1H, s), 12.02(1H, brs).

50

MS: 173(M+H)⁺

【 0 2 3 3 】

工程 4

N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 . 8 g) をメタノール (1 0 m l) およびクロロホルム (2 0 0 m l) に溶解し、続いて、窒素雰囲気下、酸化マンガン(Ⅳ) (2 8 . 3 g) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて7時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた固体をエチルエーテルで洗浄して、N - (4 - ホルミル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 . 0 1 g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 195.5-199

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.17(3H, s), 8.28(1H, s), 9.79(1H, s), 12.47(1H, brs)

【 0 2 3 4 】

工程 5

[4 - (ブロモメチル) フェニル] 酢酸 (5 . 0 g) のトルエン (5 0 m l) 溶液に 2 5 にてトリフェニルホスフィン (5 . 8 g) 加え、これを5時間還流した。室温まで冷却後、得られた無色の沈殿物を濾取し、I P Eで洗浄して、[4 - (カルボキシメチル) - ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムブロマイド (1 0 . 7 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 3.52(2H, s), 5.13(2H, d, J=15.6Hz), 6.90(2H, dd, J=8.1, 2.3Hz), 7.11(2H, d, J=8.1Hz), 7.58-7.91(15H, m).MS: 411(M+H)⁺

【 0 2 3 5 】

工程 6

[4 - (カルボキシメチル) ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムブロマイド (1 9 . 1 g) のDMF (1 8 0 m l) 溶液に、氷冷下、カリウムtert - ブトキシド (1 1 . 9 g) を加え、これを5 にて30分間攪拌した。この溶液に、DMF (1 8 m l) 中のN - (4 - ホルミル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (6 . 0 g) を加え、これを2 5 にて3時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層を1 N - H C l で酸性 (p H 4 - 5) として、無色の沈殿物を得た。沈殿物を濾取して、(4 - { (E) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ビニル } フェニル) 酢酸および (4 - { (Z) - 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ビニル } フェニル) 酢酸 (1 0 g) の混合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.12, 2.14(3x5/6, 3x1/6H, s), 3.52, 3.54(2x5/6, 2x1/6H, s), 6.46(5/6H, d, J=12.7Hz), 6.54(5/6H, d, J=12.7Hz), 6.95(1H, s), 7.11-7.49(4+1/6H, m), 12.09(1H, br).MS: 303(M+H)⁺

【 0 2 3 6 】

工程 7

(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) 酢酸を、製造例 9 の工程 6 の化合物から、製造例 2 の工程 1 1 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.11(3H, s), 2.88(4H, s), 3.50(2H, s), 6.74(1H, s), 7.14(4H, s), 12.08(1H, s).

MS: m/z 305(M+H)

【 0 2 3 7 】

工程 8

(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) 酢酸 (2 . 0 g) のDMF (1 5 m l) 溶液にN , N ' - カルボニルジイミダゾ

ール (1 . 6 g) を加えた。混合物を 5 0 にて 2 時間攪拌し、混合物に 2 5 にて、グアニジン塩酸塩 (3 . 1 g) およびナトリウムメトキシド (2 8 % MeOH 溶液、 6 . 4 ml) の DMF (5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 2 5 にて 1 2 時間攪拌し、有機溶媒を留去して量を減らし、残渣を水に注いだ。混合物に 1 N - HCl を加えて pH を 8 に調整し、混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 および MeOH (1 0 / 1) を溶出液として用いたシリカゲル (アミンでコートされた) カラムクロマトグラフィーで精製して、2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド (1 . 4 g) を無色の粉末として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm) : 2.10 (3H, s), 2.86 (4H, m), 3.34 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.1Hz), 7.12 (2H, d, J=8.1Hz), 12.22 (1H, br).

MS: m/z 346 (M+H)

【 0 2 3 8 】

製造例 1 0 : N - [4 - (2 - { 4 - [(2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド二塩酸塩の合成

【 0 2 3 9 】

工程 1

エタノール (2 5 ml) 中の、酢酸 3 - クロロ - 2 - オキソプロピル (5 g) およびチオ尿素 (2 . 5 g) の混合物を 4 時間還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、得られた結晶状の沈殿物を濾取し、エタノール (2 0 ml) で洗浄して、酢酸 (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル塩酸塩 (3 . 5 g) を白色結晶として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm) : 2.07 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.87 (1H, s).

MS: 173 (M+H)⁺

【 0 2 4 0 】

工程 2

ジクロロメタン (5 6 0 ml) 中の、酢酸 (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル塩酸塩 (5 6 g) およびピリジン (4 5 g) の混合物に、5 にて 3 0 分かけて塩化アセチル (2 3 g) を加え、反応混合物を同じ温度で 1 0 分攪拌した。反応混合物を水 (5 0 0 ml) に注ぎ、クロロホルム (1 L) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の固体をイソプロピルエーテルで濾取して、酢酸 (2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル (4 7 g) を白色結晶として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) : 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.93 (1H, s).

MS: 215 (M+H)⁺

【 0 2 4 1 】

工程 3

メタノール (6 4 0 ml) 中の、酢酸 (2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル (4 6 g) および炭酸カリウム (3 0 g) の混合物を、周囲温度にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、不溶物を濾別した。得られた溶液をメタノール / クロロホルム (1 / 9 9) を用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体をイソプロピルエーテルで濾取して、N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (3 5 g) を白色結晶として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm) : 2.12 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.0Hz), 5.20 (1H, t, J=5.0Hz), 6.88 (1H, s), 12.02 (1H, brs).

MS: 173 (M+H)⁺

【 0 2 4 2 】

工程 4

N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2

8 g) をメタノール (10 ml) およびクロロホルム (200 ml) に溶解し、続いて、窒素雰囲気下で酸化マンガン(IV) (28.3 g) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて7時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた固体をエチルエーテルで洗浄して、N-(4-ホルミル-1,3-チアゾール-2-イル)アセトアミド (2.01 g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 195.5-199

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.17(3H, s), 8.28(1H, s), 9.79(1H, s), 12.47(1H, brs)

【0243】

工程 5

窒素雰囲気下、1-(プロモメチル)-4-ニトロベンゼン (1.9 g)、トリフェニルホスフィン (2.31 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を混合した。反応混合物を室温にて2.5時間攪拌した。続いて、カリウム tert-ブトキシド (1.19 g) および N-(4-ホルミル-1,3-チアゾール-2-イル)アセトアミド (1.5 g) を加え、混合物を室温にて14時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1) \rightarrow (1:2) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、エチルエーテル中で粉碎して、N-{4-[(Z) -2-(4-ニトロフェニル)エテニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド (1.59 g) を黄色固体として得た。

mp. 155-157

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.13(3H, s), 6.64(1H, d, J=12.5Hz), 6.71(1H, d, J=12.5Hz), 7.18(1H, s), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 8.17(2H, d, J=9.0Hz), 12.02(1H, brs).

MS: 290(M+H) $^+$

【0244】

工程 6

メタノール (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) および酢酸 (18 ml) 中の、N-{4-[(Z) -2-(4-ニトロフェニル)エテニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド (2 g) および 10%パラジウムカーボン (400 mg) の混合物を、4気圧の水素下、周囲温度にて5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n-ヘキサン/酢酸エチル (1:2) \rightarrow 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、エチルアルコール/エチルエーテル中で粉碎して、N-{4-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド (539.6 mg) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 102.5-104

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.75(4H, brs), 4.82(2H, s), 6.46(2H, d, J=8.5Hz), 6.69(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.5Hz), 12.07(1H, brs).

MS: 262(M+H) $^+$

【0245】

工程 7

N-{4-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド (100 mg) のトルエンの懸濁液に、(2-プロモエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (87.5 mg) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (52 ml) を加え、混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ にて24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (10 ml) を加えて、有機層を分離し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、{2-[(4-{2-[2-(アセチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル}フェニル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブ

チル (4 1 . 0 m g) を淡褐色のアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.45(9H, s), 2.23(3H, s), 2.86(4H, s), 3.15-3.28(2H, m), 3.15-3.47(2H, m), 4.64-5.02(1H, brs), 6.49(1H, s), 6.52(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.95(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.22-10.10(1H, brs).

MS: 405.2(M+H) $^+$, 427.3(M+Na) $^+$

【 0 2 4 6 】

工程 8

N_2 雰囲気下、{ 2 - [(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) アミノ] エチル } カルバミン酸 *tert* - ブチル (5 0 . 7 m g) および 4 N - H C l - ジオキサン (2 m l) を混合した。反応混合物を 2 0 10
にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を A c O E t で固体化して、N - [4 - (2 - { 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド二塩酸塩 (2 8 . 9 m g) を淡褐色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.81(4H, s), 2.92-3.05(2H, m), 3.29(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.67(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.87-8.24(3H, brs), 12.08(1H, s).

MS: 305.2(M+H) $^+$, 327.2(M+Na) $^+$ フリー体

【 0 2 4 7 】

工程 9

N_2 雰囲気下、N - [4 - (2 - { 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド二塩酸塩 (2 0 . 3 m g)、N , N ' - ビス (*tert* - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (1 6 . 7 m g)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 8 . 1 μl)、T H F (0 . 5 m l) および D M F (0 . 1 m l) を混合し、混合物を 1 5 20
にて 1 4 時間攪拌した。揮発性物質を留去し、残渣を M e O H (0 . 5 m l) に溶解した。反応混合物を 2 0 にて 3 時間攪拌し、続いて A c O E t (2 0 m l) を加えて、混合物を水および食塩水で洗浄し、M g S O $_4$ で乾燥し、濃縮して、粗製の黄色油状物 (2 6 . 9 m g) を得た。粗製の油状物をクロロホルム / メタノール (2 0 : 1) を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、[(Z) - ({ 2 - [(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) アミノ] エチル } 30
アミノ) メチリデン] ビスカルバミン酸ジ - *tert* - ブチル (2 3 . 8 m g) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.48(9H, s), 1.52(9H, s), 2.22(3H, s), 2.75 - 3.01(4H, m), 3.20 - 3.38(2H, m), 3.55 - 3.76(2H, m), 4.15 - 4.68(1H, brs), 6.51(1H, s), 6.55(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.56(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 9.91 - 10.46(1H, brs), 11.46(1H, s).

MS: 547.28(M+H) $^+$

【 0 2 4 8 】

工程 1 0

表題化合物を、製造例 1 0 の工程 9 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で 40
製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.81(4H, s), 3.15 - 3.23(2H, m), 3.28 - 3.38(2H, m), 6.6 - 6.75(3H, m), 7(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17(4H, brs), 7.62(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 12.07(1H, s).

MS: 347.2(M+H) $^+$ フリー体

【 0 2 4 9 】

製造例 1 1 : N - [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] - 2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 2 5 0 】

工程 1

3 - (4 - メルカプトフェニル) プロパン酸 (5 g)、 K_2CO_3 (11.4 g) および DMF (30 ml) を混合し、 N_2 雰囲気下、0 にてヨウ化メタン (5.12 ml) を混合物に滴下した。反応混合物を室温にて 13 時間攪拌し、氷水に注ぎ、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を水 (2 回) および食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮して、3 - [4 - (メチルチオ) フェニル] プロパン酸メチル (4.19 g) を淡黄色の油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 2.47(3H, s), 2.61(2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.91(2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.67(3H, s), 7.12(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20(2H, d, $J=8.5$ Hz).

【0251】

10

工程 2

28% ナトリウムメトキシド - メタノール (3.67 ml) を、0 にて攪拌しながら 3 - [4 - (メチルチオ) フェニル] プロパン酸メチル (4 g) および シュウ酸ジエチル (5.17 ml) の混合物に滴下した。反応混合物を減圧下にて、65 にて 30 分間攪拌した。15% H_2SO_4 水 (35 ml) を混合物に加え、混合物を 15 時間還流した。室温まで冷却後、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣の油状物を EtOH (20 ml) に溶解し、濃 H_2SO_4 (0.4 ml) を溶液に滴下した。反応混合物を 2 時間還流し、室温まで冷却後、EtOH を減圧留去した。AcOEt および水を残渣に加え、混合物を抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を n -

20

ヘキサン / AcOEt (6 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、4 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - オキソブタン酸エチル (2.43 g) を黄色の液体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.35(3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.46(3H, s), 2.92(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.16(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.31(2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.13(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20(2H, d, $J=8.5$ Hz).

【0252】

工程 3

臭化銅 (II) (6.11 g) の AcOEt (110 ml) 懸濁液に、4 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - オキソブタン酸エチル (2.3 g) の $CHCl_3$ (55 ml) の溶液を加えた。反応混合物を 17 時間還流し、室温まで冷却し、短く充填したシリカゲルで AcOEt / n - ヘキサン (1 : 1) で溶出して濾過した。溶媒を減圧留去して、3 - プロモ - 4 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - オキソブタン酸エチル (2.56 g) を黄色の油状物として得た。

30

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.37(3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.47(3H, s), 3.20(1H, dd, $J=14.5$, 7.5Hz), 3.49(1H, dd, $J=14.5$, 7.5Hz), 4.35(2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.22(1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.17(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20(2H, d, $J=8.5$ Hz).

【0253】

工程 4

3 - プロモ - 4 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - オキソブタン酸エチル (2.4 g) を EtOH (40 ml) に溶解し、続いてチオ尿素 (1.1 g) を溶液に加えた。反応混合物を N_2 雰囲気下にて 1 時間還流した。冷却した反応混合物を減圧下でエバポレートし、残渣に飽和 $NaHCO_3$ および水を加えて、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を $CHCl_3$ / MeOH (20 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルチオ) ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (2.01 g) を黄色のアモルファスとして得た。

40

1H -NMR ($DMSO-d_6$), δ (ppm): 1.25(3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.44(3H, s), 4.20(2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.28(2H, s), 7.02(2H, s), 7.19(4H, s).

MS: 309(M+H) $^+$

50

【 0 2 5 4 】

工程 5

2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (1.9 g) を CH_2Cl_2 (38 ml) およびピリジン (1.05 ml) に溶解し、続いて N_2 雰囲気下、0 にて塩化アセチル (0.482 ml) を溶液に滴下した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。有機溶液を1N - HCl 、水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣の固体を IPE で洗浄して、2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (2.01 g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 205-206

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.28(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.09(3H, s), 2.45(3H, s), 4.27(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.43(2H, s), 7.22(4H, s), 12.41(1H, s).

MS: 351($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 2 5 5 】

工程 6

2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (1.0 g) を THF (20 ml) に溶解し、続いて0 にて水素化ホウ素リチウム (124 mg) を溶液に分割して加えた。反応混合物を4.5時間還流し、反応をメタノールで停止した。混合物を減圧濃縮し、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。残渣のオフホワイトの固体 (548.5 mg) を MeOH (2 ml) および CHCl_3 (20 ml) に溶解し、続いて、 N_2 雰囲気下、酸化マンガン(IV) (2.48 g) を溶液に加え、反応混合物を室温にて12時間攪拌し、セライト濾過して、濾液を減圧濃縮した。残渣を $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - {4 - ホルミル - 5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド (500.1 mg) を黄色の蠟状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.12(3H, s), 2.45(3H, s), 4.48(2H, s), 7.23(4H, s), 10.03(1H, s), 12.33(1H, s).

MS: 307($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 2 5 6 】

工程 7

N_2 雰囲気下、1 - (ブロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (564 mg)、トリフェニルホスフィン (685 mg) および DMF (9 ml) を混合し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。続いて、カリウム *tert* - ブトキシド (345 mg) および N - {4 - ホルミル - 5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド (470.5 mg) を混合物に加え、混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、 AcOEt で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。残渣を $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ (1:1) を溶出液として用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - {5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミドおよび N - {5 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミドの混合物 (E:Z = 1:2) (671 mg) を黄色のアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08(3Hx2/3, s), 2.12(3Hx1/3, s), 2.44(3H, s), 4.04(2Hx2/3, s), 4.30(2Hx1/3, s), 6.71(1Hx2/3, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.84(1Hx2/3, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.18(4Hx2/3, s), 7.23(4Hx1/3, s), 7.24(1Hx1/3, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.40(1Hx1/3, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.65(2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.92(2Hx1/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.12(2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22(2Hx1/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 11.85(1Hx2/3, brs), 12.16(1Hx1/3, brs).

MS: 426(M+H)⁺

【 0 2 5 7 】

工程 8

ペルオキシ-硫酸カリウム (1 . 4 1 g) を水 (4 m l) および T H F (4 m l) に懸濁し、続いて T H F (9 m l) 中の、N - { 5 - [4 - (メチルチオ) ベンジル] - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドおよび N - { 5 - [4 - (メチルチオ) ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの混合物 (E : Z = 1 : 2) (6 5 0 m g) を懸濁液に 0 にて滴下した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、続いて、水を懸濁液に加えた。混合物を A c O E t で抽出し、有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥して、減圧濃縮して、N - { 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドおよび N - { 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの混合物 (E : Z = 1 : 2) (6 9 3 . 3 m g) を黄色のアモルファスとして得た。

10

Z : E=2 : 1

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.09(3Hx2/3, s), 2.13(3Hx1/3, s), 3.18(3H, s), 4.24(2Hx2/3, s), 4.49(2Hx1/3, s), 6.73(1Hx2/3, d, J=12.5Hz), 6.86(1Hx2/3, d, J=12.5Hz), 7.33(1Hx1/3, d, J=15.5Hz), 7.41-7.97(5/3H, m), 7.48(2Hx2/3, d, J=9.0Hz), 7.55(2Hx1/3, d, J=9.0Hz), 7.65(2Hx2/3, d, J=9.0Hz), 7.85(2Hx2/3, d, J=9.0Hz), 8.14(2Hx2/3, d, J=9.0Hz), 8.22(2Hx1/3, d, J=9.0Hz), 11.90(1Hx2/3, s), 12.22(1Hx1/3, s).

20

MS: 458(M+H)⁺

【 0 2 5 8 】

工程 9

N - { 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドおよび N - { 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの混合物 (E : Z = 1 : 2) (3 8 0 m g)、10%パラジウムカーボン (3 8 0 m g)、M e O H (3 . 5 m l)、T H F (3 . 5 m l) および A c O H (0 . 5 m l) を混合し、反応混合物を 3 気圧の H₂ 下、室温にて 3 時間攪拌し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣に 1 N - N a O H を加えて、混合物を A c O E t で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 M g S O₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を C H C l₃ / M e O H (3 0 : 1 1 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、N - { 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 6 1 . 8 m g) をオフホワイトのアモルファスとして得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 2.08(3H, s), 2.58-2.87(4H, m), 3.18(3H, s), 3.98(2H, s), 4.85(2H, s), 6.46(2H, d, J=8.5Hz), 6.77(2H, d, J=8.5Hz), 7.27(2H, d, J=8.5Hz), 7.82(2H, d, J=8.5Hz), 12.02(1H, s).

40

MS: 430(M+H)⁺

【 0 2 5 9 】

工程 1 0

D M F (1 m l) 中の、N - { 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (7 3 . 3 m g)、[(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] 酢酸 (2 9 . 9 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 5 . 4 m g) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (3 4 . 3 m g) の混合物を室温にて 7 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O₃ に注ぎ、A c O E t で抽出した。有機層を水およ

50

び食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をCHCl₃/MeOH(20:1)を溶出液として用いて分取シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2-{[4-(2-{2-(アセチルアミノ)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル(75mg)をオフホワイトの固体として得た。

【0260】

工程11

N₂雰囲気下、(2-{[4-(2-{2-(アセチルアミノ)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル(61.2mg)および4N-HCl-1,4-ジオキサン溶液(1ml)を混合した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をAcOEtで固体化して、N-[4-(2-{2-(アセチルアミノ)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]-2-アミノアセトアミド塩酸塩(56.2mg)をオフホワイトの固体として得た。

【0261】

工程12

N₂雰囲気下、N-[4-(2-{2-(アセチルアミノ)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]-2-アミノアセトアミド塩酸塩(30mg)、N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン(17.8mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(20.0μl)、THF(0.5ml)およびDMF(0.1ml)を混合した。反応混合物を15℃にて14時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール(20:1)を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、{(Z)-[4-(2-{2-(アセチルアミノ)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)アミノ]メチリデン}ビスカルバミン酸ジ-tert-ブチル(17.3mg)を無色の固体として得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), ____ (ppm): 1.50(18H, s), 2.24(3H, s), 2.74 - 2.94(4H, m), 3.05(3H, s), 3.85(2H, s), 4.21(2H, d, J=5.7Hz), 6.9(2H, d, J=8.3Hz), 7.08(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 8.99(1H, t, J=5.5Hz), 9.32 - 9.48(1H, brs), 9.53(1H, s), 11.35(1H, s).

MS: 729.29(M+H)⁺

【0262】

工程13

表題化合物を、製造例11の工程12の化合物から、製造例2の工程15と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.09(3H, s), 2.84(4Hx3/4, s), 2.88(4Hx1/4, s), 3.17(3Hx3/4, s), 3.19(3Hx1/4, s), 3.98 - 4.07(4H, m), 7.02 - 7.64(11H, m), 7.78(2Hx3/4, d, J=8.4Hz), 7.84(2Hx1/4, d, J=8.4Hz), 10.18(1H, s), 12.05(1H, s).

MS: 529.2(M+H)⁺ フリー体

【0263】

製造例12: (3R)-1-(2-{2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-N,N-ジメチル-3-ピロリジンカルボキサミド二塩酸塩の合成

【0264】

工程1

N-{4-[4-(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド(293mg)の酢酸(1.8ml)溶液に、(3R)-3-ピロリジンカルボン酸メチル塩酸塩(201mg)およびパラホルムアルデヒド(36.5m

g)を加え、混合物を100 (浴温)にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を飽和NaHCO₃水でpH=9に調整し、AcOEtで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、エバポレートして、(3R)-1-({2-(アセチルアミノ)-4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-3-ピロリジンカルボン酸メチル(402.2mg)を橙色の泡状物として得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 431.18(M+H)⁺

【0265】

工程2

N₂雰囲気下、(3R)-1-({2-(アセチルアミノ)-4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-3-ピロリジンカルボン酸メチル(400mg)、MeOH(7ml)、THF(7ml)、続いて10%Pd/C(50%wet)(810mg)を混合した。混合物をH₂雰囲気下(3気圧)で15 にて10分間攪拌し、反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、黄色の泡状物(367.1mg、101.3%、MS: 403.20(M+H)⁺)を得た。

黄色の泡状物(367.1mg)のTHF(4.5ml)溶液に、N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン(419mg)を加え、混合物を15 にて62時間攪拌した。揮発性物質を留去し、残渣(895.9mg)をCHCl₃:AcOEt(100:0-100:2)を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(3R)-1-[(2-(アセチルアミノ)-4-{2-[4-({(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}-アミノ)フェニル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-ピロリジンカルボン酸メチル(237.8mg)を淡黄色の泡状物として得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.5(9H, s), 1.53(9H, s), 1.98 - 2.14(2H, m), 2.22(3H, s), 2.39 - 2.76(3H, m), 2.78 - 3.11(6H, m), 3.55(2H, s), 3.68(3H, s), 7.07(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz), 9.06(1H, brs), 10.24(1H, s), 11.64(1H, s).

MS: 645.3(M+H)⁺, 667.3(M+Na)⁺

【0266】

工程3

(3R)-1-[(2-(アセチルアミノ)-4-{2-[4-({(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}アミノ)フェニル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-ピロリジンカルボン酸メチル(232.2mg)、1N-NaOH(0.9ml)およびジオキササン(3ml)を0 にて混合し、混合物を20 にて2時間攪拌した。混合物に1N-HCl(0.9ml)を加え、溶媒を減圧留去した。残渣にCHCl₃を加え、不溶の塩を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮して、(3R)-1-[(2-(アセチルアミノ)-4-{2-[4-({(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}アミノ)フェニル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-ピロリジンカルボン酸(175.5mg)を白色の固体として得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 631.29(M+H)⁺

【0267】

工程4

(3R)-1-[(2-(アセチルアミノ)-4-{2-[4-({(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}アミノ)フェニル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-ピロリジンカルボン酸(60mg)のジクロロメタン(0.5ml)溶液に、メチルアミン塩

酸塩 (10 . 1 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (H O B t、19 . 3 m g) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C I、52 . 118 μ l) を加え、続いて混合物を 20 にて 14 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (4 m L) で希釈し、水で洗浄した。有機層をケイソウ土で乾燥し、減圧 (vacuum) の下にてエバポレートして、粗製の黄色油状物を得た。粗製の油状物をクロロホルム / メタノール (15 : 1) を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、{ (Z) - [(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ({ (3 R) - 3 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピロリジニル } メチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (45 . 4 m g) を白色の固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.5(9H, s), 1.54(9H, s), 1.96 - 2.11(2H, m), 2.22(3H, s), 2.31 - 2.42(1H, m), 2.44 - 2.53(1H, m), 2.82 - 2.92(5H, m), 2.94(3H, s), 3.01(3H, s), 3.01 - 3.08(1H, m), 3.15 - 3.27(1H, m), 3.57(2H, s), 7.08(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.88(1H, brs), 10.24(1H, s), 11.63(1H, s).

MS: 659.3(M+H) $^+$, 680.3(M+Na) $^+$

【 0 2 6 8 】

工程 5

表題化合物を、製造例 1 2 の工程 4 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1.72 - 3.74(20H, m), 4.42 - 4.57(2H, m), 7.12 - 7.18(2H, m), 7.27 - 7.35(2H, m), 7.43(4H, brs), 9.91(1Hx3/5, m), 9.97(1Hx2/5, m), 10.26(1Hx2/5, m), 11.01(1Hx3/5, m), 12.32(1Hx3/5, m), 12.34(1Hx2/5, m).

20

MS: 458.4(M+H) $^+$, 480.2(M+Na) $^+$ フリー体

【 0 2 6 9 】

製造例 1 3 : (3 R) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド二塩酸塩の合成

【 0 2 7 0 】

工程 1

{ (Z) - [(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ({ (3 R) - 3 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピロリジニル } メチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 1 2 の工程 3 の化合物から、製造例 1 2 の工程 4 と同様の方法で製造した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.5(9H, s), 1.54(9H, s), 1.88 - 1.99(1H, m), 2.09 - 2.21(1H, m), 2.24(3H, s), 2.25 - 2.37(2H, m), 2.78(3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 2.79 - 2.37(7H, m), 3.52(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.58(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.91(1H, brs), 10.24(1H, s), 11.63(1H, s).

MS: 644.2(M+H) $^+$, 666.3(M+Na) $^+$

【 0 2 7 1 】

40

工程 2

表題化合物を、製造例 1 3 の工程 1 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1.79 - 3.74(17H, m), 4.41 - 4.57(2H, m), 7.11 - 7.18(2H, m), 7.27 - 7.35(2H, m), 7.42(4H, brs), 8.13 - 8.25(1H, m), 9.88(1Hx2/3, s), 9.95(1Hx1/3, s), 10.34(1Hx1/3, brs), 10.99(1Hx2/3, brs), 12.32(1Hx2/3, s), 12.33(1Hx1/3, s).

MS: 444.2(M+H) $^+$, 466.1(M+Na) $^+$ フリー体

【 0 2 7 2 】

製造例 1 4 : (3 S) - 1 - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ

50

(イミノ)メチル]アミノ}フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-N,N-ジメチル-3-ピロリジンカルボキサミド二塩酸塩の合成

【0273】

工程 1

(3S)-1-(2-(アセチルアミノ)-4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-3-ピロリジンカルボン酸メチルを、N-{4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミドから、製造例12の工程1と同様の方法で製造した。

MS: 431.16(M+H)⁺

【0274】

10

工程 2

(3S)-1-[2-(アセチルアミノ)-4-{2-[4-({(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}アミノ)フェニル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-ピロリジンカルボン酸メチルを、製造例14の工程1の化合物から、製造例12の工程2と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.5(9H, s), 1.53(9H, s), 1.99 - 2.14(2H, m), 2.22(3H, s), 2.38 - 2.75(3H, m), 2.79 - 3.07(6H, m), 3.53(2H, s), 3.68(3H, s), 7.07(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(2H, d, J=8.5Hz), 9.51(1H, brs), 10.24(1H, s), 11.64(1H, s).

20

MS: 645.3(M+H)⁺, 667.3(M+Na)⁺

【0275】

工程 3

(3S)-1-[2-(アセチルアミノ)-4-{2-[4-({(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}アミノ)フェニル]エチル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-ピロリジンカルボン酸を、製造例14の工程2の化合物から、製造例12の工程3と同様の方法で製造した。

MS: 631.29(M+H)⁺

【0276】

30

工程 4

{(Z)-[4-{2-[2-(アセチルアミノ)-5-({(3S)-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピロリジニル}メチル)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル}フェニル)アミノ]メチリデン}ビスカルバミン酸ジ-tert-ブチルを、製造例14の工程3の化合物から、製造例12の工程4と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.5(9H, s), 1.54(9H, s), 1.96 - 2.12(2H, m), 2.22(3H, s), 2.31 - 2.41(1H, m), 2.44 - 2.52(1H, m), 2.82 - 2.92(5H, m), 2.94(3H, s), 3.01(3H, s), 3.01 - 3.08(1H, m), 3.15 - 3.27(1H, m), 3.57(2H, s), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 8.87(1H, brs), 10.24(1H, s), 11.63(1H, s).

MS: 658.3(M+H)⁺, 680.3(M+Na)⁺

40

【0277】

工程 5

表題化合物を、製造例14の工程4の化合物から、製造例2の工程15と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.74 - 3.73(20H, m), 4.42 - 4.58(2H, m), 7.12 - 7.19(2H, m), 7.27 - 7.35(2H, m), 7.42(4H, brs), 9.87(1Hx4/7, s), 9.93(1Hx3/7, s), 10.22(1Hx3/7, brs), 10.94(1Hx4/7, brs), 12.32(1Hx4/7, s), 12.34(1Hx3/7, s).

MS: 458.4(M+H)⁺, 480.2(M+Na)⁺ フリー体

【0278】

製造例15: (3S)-1-(2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ

50

(イミノ)メチル]アミノ}フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-N-メチル-3-ピロリジンカルボキサミド二塩酸塩の合成

【0279】

工程 1

{(Z)-[(4-{2-[2-(アセチルアミノ)-5-({(3S)-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-1-ピロリジン}メチル)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル}フェニル)アミノ]メチリデン}ビスカルバミン酸ジ-tert-ブチルを、製造例14の工程3の化合物から、製造例12の工程4と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.5(9H, s), 1.54(9H, s), 1.88 - 1.99(1H, m), 2.09 - 2.21(1H, m), 2.24(3H, s), 2.26 - 2.37(2H, m), 2.76 - 2.94(10H, m), 3.52(1H, d, J=13.9Hz), 3.58(1H, d, J=13.9Hz), 6.76(1H, d, J=4.4Hz), 7.06(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 8.91(1H, brs), 10.25(1H, s), 11.64(1H, s).

MS: 644.3(M+H)⁺, 666.3(M+Na)⁺

【0280】

工程 2

表題化合物を、製造例15の工程1の化合物から、製造例2の工程15と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.79 - 3.76(17H, m), 4.41 - 4.57(2H, m), 7.11 - 7.18(2H, m), 7.27 - 7.35(2H, m), 7.43(4H, brs), 8.1 - 8.3(1H, m), 9.9(1Hx2/3, s), 9.98(1Hx1/3, s), 10.37(1Hx1/3, brs), 11.04(1Hx2/3, brs), 12.32(1Hx2/3, s), 12.33(1Hx1/3, s).

MS: 444.2(M+H)⁺, 467.2(M+Na)⁺ フリー体

【0281】

製造例16: N-({2-(アセチルアミノ)-4-[2-(4-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-N-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド塩酸塩の合成

【0282】

工程 1

N-{4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド(1.0g)の酢酸(10ml)溶液に、N-メチルアミン塩酸塩(2.33g)およびパラホルムアルデヒド(124mg)を加え、混合物を100(浴温)にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を飽和NaHCO₃水でpH=9に調整し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、エバポレートして、N-{5-[(メチルアミノ)メチル]-4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド(0.92g)を橙色の泡状物として得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 333.29(M+H)⁺

【0283】

工程 2

N-{5-[(メチルアミノ)メチル]-4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド(100mg)のジクロロメタン(1ml)溶液に、4-(メチルスルホニル)安息香酸(60.2mg)、HOBt(61mg)およびEDCI-HCl(86.5mg)を加え、続いて混合物を20にて3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(4ml)で希釈し、水で洗浄した。有機層をケイソウ土で乾燥し、減圧(vacuum)下にてエバポレートして、粗製の黄色油状物(144.3mg, 93.2%)を得た。粗製の油状物をクロロホルム/メタノール(15:1)を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、N-({2-(アセチルアミノ)-4-[(Z)-2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-N-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド(144.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.11(3H, s), 3.00(3H, s), 3.08(3H, s), 4.79(2H, s), 6.53 - 6.99(2H, m), 7.3 - 8.28(8H, m), 10.06(1H, brs).

MS: 537.1(M+Na) $^+$

【 0 2 8 4 】

工程 3

N_2 雰囲気下、N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド (131.9 mg)、MeOH (3.5 ml)、THF (3.5 ml)、AcOH (0.5 ml) 続いて 10% Pd/C (50% wet) (256 mg) を混合した。混合物を H_2 雰囲気下 (3 気圧)、20 にて 30 分間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 水で pH = 9 に調整し、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミドを無色の油状物として得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 487.15(M+H) $^+$

【 0 2 8 5 】

工程 4

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド (103.6 mg) の THF (0.2 ml) 溶液に、N, N' - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (99.1 mg) を加えて、混合物を 20 にて 14 時間攪拌した。揮発性物質を留去し、残渣をクロロホルム / メタノール (15 : 1) を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、{ (E) - [(4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ({ メチル [4 - (メチルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } メチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - tert - ブチル (52.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.48(9H, s), 1.53(9H, s), 2.25(3H, s), 2.55 - 3.02(7H, m), 3.06(3H, s), 4.2(2Hx2/7, brs), 4.61(2Hx5/7, brs), 6.85 - 6.99(2Hx2/7, m), 7.09(2Hx5/7, d, J=7.3Hz), 7.37 - 7.51(2H, m), 7.53 - 7.7(2H, m), 7.99(2H, d, J=7.7Hz), 8.96(1H, s), 10.24(1H, s), 11.62(1H, s).

MS: 729.24(M+H) $^+$

【 0 2 8 6 】

工程 5

表題化合物を、製造例 16 の工程 4 の化合物から、製造例 2 の工程 15 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.7 - 2.85(3H, m), 2.94(4H, s), 3.26(3H, s), 4.4(2Hx1/4, s), 4.63(2Hx3/4, s), 7.14(2H+2Hx1/4, d, J=8.1Hz), 7.27(2Hx3/4, d, J=8Hz), 7.34(4H, brs), 7.62(2H, d, J=8Hz), 7.99(2H, d, J=8Hz), 9.68(1H, s), 12.13(1H, s).

MS: 529.2(M+H) $^+$, 551.2(M+Na) $^+$ フリー体

【 0 2 8 7 】

製造例 17 : N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N' , N' - トリメチルテレフタルアミド塩酸塩の合成

【 0 2 8 8 】

工程 1

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N' , N' - トリメチルテレフタル

アミドを、製造例 16 の工程 1 の化合物から、製造例 16 の工程 2 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.14(3H, s), 2.97(3H, s), 3.00(3H, s), 3.12(3H, s), 4.75(2H, brs), 6.55 - 6.97(2H, m), 7.3 - 8.29(8H, m), 10.17(1H, bs).

MS: 508.0(M+H) $^+$, 530.2(M+Na) $^+$

【 0 2 8 9 】

工程 2

N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N , N ' , N ' - トリメチルテレフタルアミドを、製造例 17 の工程 1 の化合物から、製造例 16 の工程 3 と同様の方法で製造した。

10

MS: 480.22(M+H) $^+$

【 0 2 9 0 】

工程 3

[(Z) - ({ 4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { [{ 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } (メチル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル } アミノ) メチリデン] ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 17 の工程 2 の化合物から、製造例 16 の工程 4 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.49(9H, s), 1.53(9H, s), 2.27(3H, s), 2.6 - 2.88(4H, m), 2.95(6H, s), 3.12(3H, s), 4.16 - 4.68(2H, m), 6.89 - 7.18(2H, m), 7.44(6H, s), 10.27(1H, s), 11.62(1H, s).

20

MS: 722.3(M+H) $^+$, 744.2(M+Na) $^+$

【 0 2 9 1 】

工程 4

表題化合物を、製造例 17 の工程 3 の化合物から、製造例 2 の工程 15 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.76(3H, s), 2.84 - 3.06(10H, m), 4.34 - 4.7(2H, m), 7.03 - 7.56(12H, m), 9.76(1H, s), 12.12(1H, s).

MS: 522.24(M+H) $^+$ フリー体

【 0 2 9 2 】

製造例 18 : 4 - アセチル - N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) - エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチルベンズアミド塩酸塩の合成

30

【 0 2 9 3 】

工程 1

4 - アセチル - N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチルベンズアミドを、製造例 16 の工程 1 の化合物から、製造例 16 の工程 2 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.16(3H, s), 2.63(3H, s), 2.89(3H, s), 4.78(2H, brs), 6.58 - 6.98(2H, m), 7.32 - 8.32(8H, m), 10.03(1H, brs).

MS: 479.2(M+H) $^+$, 501.1(M+Na) $^+$

40

【 0 2 9 4 】

工程 2

4 - アセチル - N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチルベンズアミドを、製造例 18 の工程 1 の化合物から、製造例 16 の工程 3 と同様の方法で製造した。

MS: 451.17(M+H) $^+$

【 0 2 9 5 】

工程 3

[(E) - ({ 4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { [(4 - アセチルベンゾイル) (メチル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル

50

〕アミノ〕メチリデン〕ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 1 8 の工程 2 の化合物から、製造例 1 6 の工程 4 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.49(9H, s), 1.53(9H, s), 2.22(3H, s), 2.62(3H, s), 2.64 - 3.12(7H, m), 4.05 - 4.77(2H, m), 6.77 - 7.18(2H, m), 7.31 - 7.65(4H, m), 7.98(2H, d, J=8.0Hz), 10.23(1H, s), 11.62(1H, s).

MS: 693.1(M+H)⁺, 715.3(M+Na)⁺

【 0 2 9 6 】

工程 4

表題化合物を、製造例 1 8 の工程 3 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD), __ (ppm): 2.29(3H, s), 2.62(3H, s), 2.86(3H, s), 2.96 - 3.18(4H, m), 4.44 - 4.65(2H, m), 7.02 - 8.19(9H, m).

MS: 493.17(M+H)⁺ フリー体

【 0 2 9 7 】

製造例 1 9 : N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - N - メチル - 4 - ニトロベンズアミド塩酸塩の合成

【 0 2 9 8 】

工程 1

N - { 5 - [(メチルアミノ) メチル] - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 0 0 m g) のジクロロメタン (1 . 5 m l) 溶液に、0 にて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 7 m l) およびトリフルオロ酢酸無水物 (0 . 1 2 7 m l) を加え、混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和 Na H C O₃ 水 (3 0 m l) を加え、混合物をジクロロメタン (3 0 m l x 3) で抽出し、抽出物を食塩水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、減圧濃縮して、N - ({ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(Z) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル) - 2 , 2 , 2 - トルフルオロ - N - メチルアセトアミド (1 6 0 . 4 m g) を淡い黄色の泡状物として得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 429.06(M+H)⁺

【 0 2 9 9 】

工程 2

[(E) - ({ 4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { [メチル (トルフルオロアセチル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル } アミノ) メチリデン] ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 1 9 の工程 1 の化合物から、製造例 1 2 の工程 2 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.5(9H, s), 1.53(9H, s), 2.26 - 2.32(3H, m), 2.82 - 3.11(7H, m), 4.33 - 4.42(2H, m), 6.97 - 7.13(2H, m), 7.41 - 7.51(2H, m), 10.3(1H, brs), 11.63(1H, brs).

MS: 643.2(M+H)⁺

【 0 3 0 0 】

工程 3

[(E) - ({ 4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { [メチル (トルフルオロアセチル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル } アミノ) メチリデン] ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (2 6 . 4 m g) のメタノール (0 . 5 m l) 溶液に、0 にて 1 0 % K₂ C O₃ 水 (0 . 2 5 m l) を加え、続いて、混合物を 2 0 にて 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下でエバポレートし、食塩水 (5 0 m l) を加え、混合物を C H C l₃ (1 0 m l x 3) で抽出し、抽出物を M g S O₄ で乾燥し、濃縮して、((E) - { [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [(メチルアミノ) メチル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] アミノ })

10

20

30

40

50

メチリデン)ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (2 0 . 5 m g) を淡黄色の泡状物として得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 547.3(M+H)⁺

【 0 3 0 1 】

工程 4

((E) - { [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [(メチルアミノ) メチル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル } アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (2 0 m g) のジクロロメタン (0 . 5 m l) 溶液に、4 - ニトロ安息香酸 (6 . 1 1 m g)、H O B t (7 . 4 2 m g) および E D C I H C l (1 0 . 5 m g) を加え、続いて混合物を 2 0 にて 3 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (4 m l) で希釈し、溶液を水で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、減圧 (vacuum) 下にてエバポレートして、粗製の黄色油状物を得た。粗製の油状物をクロロホルム / メタノール (1 5 : 1) を溶出液として用いた分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、P T L C (0 . 5 m m x 2、C H C l ₃ : M e O H = 1 5 : 1 続いて C H C l ₃ : A c O E t = 1 : 1) にて精製して、[(E) - ({ 4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { [メチル (4 - ニトロベンゾイル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル } アミノ) メチリデン] ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (1 4 . 3 m g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, C D C l ₃), __ (ppm) : 1.4 - 1.62 (18H, m), 2.18 - 2.3 (3H, m), 2.54 - 3.1 (7H, m), 3.97 - 4.75 (2H, m), 6.68 - 8.37 (8H, m), 10.23 (1H, brs), 11.62 (1H, brs).

MS: 696.27 (M + H)⁺

【 0 3 0 2 】

工程 5

表題化合物を、製造例 1 9 の工程 4 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆), __ (ppm) : 2.13 (3H, s), 2.69 - 3.04 (7H, m), 4.63 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4Hz), 7.31 (4H, s), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 8.29 (2H, d, J=8.4Hz), 9.63 (1H, s), 12.12 (1H, s).

MS: 496.1 (M + H) フリー体

【 0 3 0 3 】

製造例 2 0 : (2 E) - 3 - { 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } - N , N - ジメチルアクリルアミド塩酸塩の合成

【 0 3 0 4 】

工程 1

4 - クロロ - 3 - オキソブタン酸エチル (3 5 g) をジクロロメタン (7 0 m l) に溶解し、続いて窒素雰囲気下、ジクロロメタン (2 0 m l) 中のスルフリルクロライド (1 7 . 1 m l) を 0 にて 1 5 分かけて溶液に滴下した。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣の油状物、N ' - ((E) - エタノイル) カルバムイミドチオ酸 (2 5 . 1 g) およびアセトン (6 0 0 m l) を混合した。反応混合物を 2 . 5 時間還流し、室温まで冷却後、混合物を減圧濃縮した。残渣の固体を水およびイソプロピルエーテルで洗浄して、2 - (アセチルアミノ) - 4 - (クロロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (2 1 . 2 g) を淡黄色の固体として得た。

mp. 164-165

¹H-NMR (DMSO-*d*₆), __ (ppm) : 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 2.19 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0Hz), 5.00 (2H, s), 12.72 (1H, s).

MS: 263 (M + H)⁺

【 0 3 0 5 】

工程 2 : 2 - (アセチルアミノ) - 4 - [(E) - 2 - (4 - ニトロフェニル) エテニル

〕 - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル

2 - (アセチルアミノ) - 4 - (クロロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (1 . 0 g 、 3 . 8 1 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) の攪拌溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (1 . 2 g 、 4 . 5 7 m m o l) を加え、得られた混合物を 6 5 にて 5 時間攪拌した。混合物に、5 にてカリウム *tert* - ブトキシド (5 5 5 m g 、 4 . 9 5 m m o l) を加え、得られた混合物を 5 にて 3 0 分攪拌した。5 にて *p* - ニトロベンズアルデヒド (8 0 5 m g 、 5 . 3 3 m m o l) を加え、室温にて 1 時間攪拌後、反応を水で反応を停止した。混合物を濾過して、表題化合物 (1 . 0 g 、 7 2 . 7 %) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃), __ (ppm): 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.33(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 7.59(1H, d, J=16.0Hz), 7.70(2H, d, J=8.8Hz), 8.18(1H, d, J=16.0Hz), 8.22(2H, d, J=8.8Hz), 8.90(1H, m).

【 0 3 0 6 】

工程 3

2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルを、製造例 2 0 の工程 2 の化合物から、製造例 1 0 の工程 6 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (CDCl₃), __ (ppm): 1.35(3H, t, J=7.0Hz), 2.27(3H, s), 2.84(2H, m), 3.28(2H, m), 3.56(2H, m), 4.31(2H, q, J=7.0Hz), 6.61(2H, d, J=8.3Hz), 7.01(2H, d, J=8.3 Hz), 9.12(1H, m).

【 0 3 0 7 】

工程 4

窒素雰囲気下、2 - (アセチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (3 1 0 m g) をテトラヒドロフラン (6 m l) に溶解した。続いて、ジ - *tert* - ブチルジカーボネート (2 2 3 m g) のテトラヒドロフラン (1 m l) 溶液を室温にて加え、反応混合物を 2 時間還流した。室温まで冷却後、混合物を減圧濃縮した。残渣の固体をエチルエーテルで洗浄して、2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } - エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (3 7 0 . 7 m g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 213-214

¹H-NMR (DMSO-d₆), __ (ppm): 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.46(9H, s), 2.17(3H, s), 2.85(2H, t, J=7.5Hz), 3.23(2H, t, J=7.5Hz), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 7.04(2H, d, J=8.5Hz), 7.33(2H, d, J=8.5Hz), 9.23(1H, brs), 12.55(1H, brs).

MS: 434(M+H)⁺

【 0 3 0 8 】

工程 5

2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) - アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (3 g)、1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (1 7 . 3 m l) およびエタノール (3 0 m l) を混合し、混合物を 5 時間還流した。室温まで冷却後、有機溶媒を減圧留去した。水層を 1 N - 塩酸で酸性 (pH = 4) にし、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の固体をピリジン (4 5 m l) に溶解し、窒素雰囲気下にて塩化アセチル (1 . 4 8 m l) を溶液に 0 で滴下した。反応混合物を室温にて 1 3 時間攪拌し、ピリジンを減圧留去した。水を残渣に加え、混合物を 1 N - 塩酸で酸性にした。沈殿物を減圧下にて集めた。固体を水およびエチルエーテルで洗浄して、2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) - アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2 . 2 3 g) をオフホワイトの固体として得た。

mp. 237-238

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.46(9H, s), 2.16(3H, s), 2.85(2H, m), 3.23(2H, m), 7.04(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.24(1H, s), 12.46(1H, s).

MS: 404(M-H) $^+$

【0309】

工程 6

2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - {4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}エチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸の CH_2Cl_2 (3 ml) および DMF (3 ml) 溶液に、N, O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (118 mg)、EDCI (0.509 ml) および HOBt (188 mg) を加え、続いて混合物を周囲温度にて 3 日間攪拌した。反応混合物を AcOEt (50 ml) で希釈し、水 (50 mL \times 3) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧 (vacuum) 下にてエバポレートした。残渣を IPE 中で粉碎し、濾取して、{4 - [2 - (2 - (アセチルアミノ) - 5 - { [メトキシ(メチル)アミノ] - カルボニル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)エチル]フェニル}カルバミン酸 tert - ブチル (366 mg) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.46(9H, s), 2.15(3H, s), 2.74-2.93(2H, m), 3.12-3.29(2H, m), 3.22(3H, s), 3.59(3H, s), 7.05(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.21(1H, s), 12.34(1H, s).

MS: 471.1(M+Na) $^+$

【0310】

工程 7

製造例 20 の工程 6 で得た化合物 (3.93 g) の THF (80 ml) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (499 mg) を 5 - 10 (氷冷下) にて、ゆっくり (15 分かけて) 加え、混合物を 5 にて 1 時間攪拌した。氷冷下にてゆっくりと 30 mL の酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (1 M) を加え、混合物を室温にてさらに 0.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、淡黄色の油状物を得た。この油状物を IPE および EtOAc 中で粉碎して、(4 - {2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ホルミル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]エチル}フェニル)カルバミン酸 tert - ブチル (2.67 g) を淡黄色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1.46(9H, s), 2.19(3H, s), 2.90(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.22(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.22(1H, s), 9.77(1H, s), 12.68(1H, s).

MS: 390(M+H) $^+$

【0311】

工程 8

(4 - {2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ホルミル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]エチル}フェニル)カルバミン酸 tert - ブチル (500 mg) の CHCl_3 (10 ml) 懸濁液に、20 にて (カルボエトキシメチレン)トリフェニル - ホスホラン (894 mg) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、混合物を CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣を SiO_2 - カラムクロマトグラフィー (トルエン: AcOEt = 1:1) で精製して、(2E) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - {4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}エチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル]アクリル酸エチルおよび (2Z) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - {4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}エチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル]アクリル酸エチルの混合物 (495.9 mg) を淡黄色の固体として得た。

【0312】

工程 9

(2E) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - {4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}エチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル]アクリル酸

エチルおよび (2Z) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] アクリル酸エチルの混合物 (290 mg) を、SiO₂ - カラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 100 : 0 - 100 : 2) で精製して、(2E) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] アクリル酸エチル (118.6 mg) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.46(9H, s), 2.16(3H, s), 2.84(2H, t, J=7.3Hz), 2.97(2H, t, J=7.3Hz), 4.13(2H, q, J=7.1Hz), 5.88(1H, d, J=15.4Hz), 7.01(2H, d, J=8.4Hz), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, d, J=15.4Hz), 9.22(1H, s), 12.45(1H, s).

MS: 457.67(M+H)⁺

【 0 3 1 3 】

工程 1 0

(2E) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] アクリル酸エチル (53.8 mg) およびトルフルオロ酢酸 (TFA, 2 ml) を 0 にて混合し、反応混合物を 25 にて 30 分攪拌し、減圧濃縮した。残渣に AcOEt (20 ml)、THF (1 ml) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 ml) を加え、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートして、粗製の (2E) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - アミノフェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] アクリル酸エチルを黄色油状物として得た (46.2 mg、MS: 360.14 (M+H)⁺)。

N₂ 雰囲気下、粗製の (2E) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - (2 - { 4 - アミノフェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] アクリル酸エチル (46.2 mg)、N, N' - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (54.5 mg) および THF (0.5 ml) を混合し、反応混合物を 20 にて 17 時間攪拌して、続いて減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (20 : 1) を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、(2E) - 3 - (2 - (アセチルアミノ) - 4 - { 2 - [4 - ({ (Z) - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - [(tert - ブトキシカルボニル) イミノ] メチル } アミノ) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (65.6 mg) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), ____ (ppm): 1.32(3H, t, J=7.3Hz), 1.49(9H, s), 1.53(9H, s), 2.23(3H, s), 2.8 - 3.13(4H, m), 4.24(2H, q, J=7.2Hz), 6.03(1H, d, J=15.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.5Hz), 7.43(2H, d, J=8.5Hz), 7.65(1H, d, J=15.6Hz), 9.99 - 10.56(1H, brs), 11.64(1H, s).

MS: 602.2(M+H)⁺, 624.2(M+Na)⁺

【 0 3 1 4 】

工程 1 1

(2E) - 3 - (2 - (アセチルアミノ) - 4 - { 2 - [4 - ({ (Z) - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] [(tert - ブトキシカルボニル) イミノ] メチル } アミノ) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (65.4 mg)、1N - NaOH (0.543 ml) およびジオキサン (1 ml) を 0 にて混合し、混合物を 60 にて 2 時間攪拌した。混合物を 1N - HCl で pH = 2 に調整し、有機溶媒を減圧留去した。残渣の水溶液を AcOEt : THF (10 : 1) で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮して、粗製の (2E) - 3 - (2 - (アセチルアミノ) - 4 - { 2 - [4 - ({ (Z) - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - [(tert - ブトキシカルボニル) イミノ] メチル } アミノ) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) アクリル酸を黄色固体とし

10

20

30

40

50

て得た。これを粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 574.19(M+H)⁺

【 0 3 1 5 】

工程 1 2

((Z) - { [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [(1 E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 1 - プロペン - 1 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 2 0 の工程 1 1 の化合物から、製造例 1 2 の工程 4 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.5(9H, s), 1.53(9H, s), 2.26(3H, s), 2.85 - 3.21(10H, m), 6.49(1H, d, J=14.6Hz), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(1H, d, J=15Hz), 9.15(1H, brs), 10.25(1H, s), 11.63(1H, s).

10

MS: 601.0(M+H)⁺, 623.2(M+Na)⁺

【 0 3 1 6 】

工程 1 3

表題化合物を、製造例 2 0 の工程 1 2 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.17(3H, s), 2.85 - 3.03(7H, m), 3.08(3H, s), 6.56(1H, d, J=15Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz), 7.25(2H, d, J=8.4Hz), 7.35(4H, s), 7.39(1H, d, J=15Hz), 9.71(1H, s), 12.36(1H, s).

MS: 401.2(M+H)⁺, 423.3(M+Na)⁺ フリー体

20

【 0 3 1 7 】

製造例 2 1 : N - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール - 7 - イル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミドの合成

【 0 3 1 8 】

工程 1

T H F (1 0 m l) 中の N a B H ₄ (6 7 8 m g) に、N₂ 下、0 にて 1 5 分かけて T H F (4 m l) 中の 2 , 3 - ジニトロ安息香酸 (2 g) を滴下し、続いて三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (3 . 2 3 m l) を 3 0 分かけて滴下した。反応混合物を 2 0 にて 2 時間攪拌し、続いて 1 N - H C l (4 0 m l) で反応を停止し、混合物を酢酸エチル (2 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートをして、2 , 3 - ジニトロベンジルアルコール (2 . 5 2 g) を黄色固体として得て、粗製のまま次の反応に用いた。

30

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), __ (ppm): 4.81(2H, s), 7.73(1H, t, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz).

【 0 3 1 9 】

工程 2

粗製の 2 , 3 - ジニトロベンジルアルコール (2 . 5 2 g) を 4 8 % 臭化水素酸 (6 6 m l) にゆっくり加え、混合物を 9 0 にて 6 時間攪拌した。反応混合物を 2 0 まで冷却し、水 (6 0 m l) で希釈して、t e r t - ブチルメチルエーテル (4 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を水および N a H C O₃ 水溶液で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートして、1 - プロモメチル - 2 , 3 - ジニトロベンゼン (2 . 3 4 g) を黄色固体として得た。

40

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) __ (ppm): 4.48(2H, s), 7.71(1H, t, J=8Hz), 7.9(1H, dd, J=1.3, 8Hz), 8.14(1H, dd, J=1.5, 8Hz).

【 0 3 2 0 】

工程 3

1 - プロモメチル - 2 , 3 - ジニトロベンゼン (2 . 2 9 g) のアセトン (6 0 g) 溶液にトリフェニルホスフィン (2 . 3 1 g) を加え、混合物を 3 時間還流した (浴温 = 7 0) 。反応混合物を 2 0 まで冷却し、得られた沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、(2 , 3 - ジニトロベンジル) トリフェニル - ホスホニウムブロマイドを黄色

50

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 5.29(2H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.47 - 8.01(17H, m), 8.3 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS: 443.2(M-Br) $^+$

【0321】

工程 4

N_2 雰囲気下、(2, 3 - ジニトロベンジル)トリフェニルホスホニウムブロマイド (615mg) および DMF (2ml) を混合し、続いて 0 にてカリウム *tert* - ブトキシド (145mg) を懸濁液に加えた。反応混合物を 0 にて 10 分攪拌し、0 にて N - (4 - ホルミル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (200mg) を混合物に加えた。反応混合物を 20 にて 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50ml) を加え、混合物を水 (20ml \times 3) および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートして、粗製の褐色油状物 (750mg) を得た。粗製の油状物を CHCl_3 / AcOEt (1:1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - {4 - [(Z) - 2 - (2, 3 - ジニトロフェニル) ビニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド (135.6mg) を橙色の泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.09(3H, s), 6.45(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.12(1H, s), 7.79(1H, dd, $J=8, 8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.27(1H, dd, $J=1, 8.1\text{Hz}$), 11.8(1H, s).

MS: 335.0(M+H) $^+$, 357.1(M+Na) $^+$

【0322】

工程 5

N - {4 - [2 - (2, 3 - ジアミノフェニル) エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミドを、製造例 21 の工程 4 の化合物から、製造例 16 の工程 3 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.7 - 2.86(4H, m), 4.18(2H, s), 4.41(2H, s), 6.28 - 6.36(2H, m), 6.41(1H, dd, $J=2.2, 7\text{Hz}$), 6.77(1H, s), 12.07(1H, s).

MS: 277.09(M+H) $^+$

【0323】

工程 6

N - {4 - [2 - (2, 3 - ジアミノフェニル) エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド (21.6mg) の MeOH (0.2ml) 懸濁液に臭化シアン (12.4mg) を加え、続いて混合物を 20 にて 14 時間攪拌した。反応混合物に 1N - NaOH 水 (0.117ml) を加え、混合物を減圧濃縮した。残渣に、 CHCl_3 : MeOH = 10 : 1 (10ml) を加え、不溶物を濾過によって除去し、濾液をクロロホルム / メタノール (10 : 1) を溶出液として用いて分取 NH - シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、固体 (16.4mg) を得た。固体を CH_2Cl_2 で洗浄して、N - {4 - [2 - (2 - アミノ - 1H - ベンズイミダゾール - 7 - イル) エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド (15.4mg) をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.85 - 3(2H, m), 3 - 3.15(2H, m), 5.81 - 6.21(2H, m), 6.59 - 6.85(3H, m), 6.9 - 6.98(1H, m), 10.56 - 10.96(1H, m), 12.07(1H, s).

MS: 302.2(M+H) $^+$, 324.1(M+Na) $^+$

【0324】

製造例 22: N - {4 - [3 - (4 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } フェニル) プロピル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド塩酸塩の合成

【0325】

10

20

30

40

50

工程 1

メタノール (2 m l)、テトラヒドロフラン (2 m l) および酢酸 (0 . 3 m l) 中の、N - { 4 - [3 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 0 0 m g) および 1 0 % パラジウムカーボン (5 0 % w e t) (9 8 . 2 m g) を 3 気圧の水素雰囲気下、2 0 において 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、N - { 4 - [3 - (4 - アミノフェニル) プロピル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (9 4 . 3 m g) を淡黄色の油状物として得て、粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 276.21(M+H)⁺

【 0 3 2 6 】

工程 2

{ (Z) - [(4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 2 2 の工程 1 の化合物から、製造例 1 6 の工程と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.5(9H, s), 1.53(9H, s), 1.86 - 2.07(2H, m), 2.22(3H, s), 2.62(2H, t, J=8Hz), 2.66(2H, t, J=8Hz), 6.53(1H, s), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.4Hz), 10.26(1H, s), 11.64(1H, s).

MS: 518.2(M+H)⁺, 540.3(M+Na)⁺

【 0 3 2 7 】

工程 3

表題化合物を、製造例 2 2 の工程 2 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 1.86 - 1.98(2H, m), 2.11(3H, s), 2.57 - 2.65(4H, m), 6.75(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.27(2H, d, J=8.3Hz), 7.41(4H, s), 9.82(1H, s), 12.03(1H, s).

MS: 318.3(M+H)⁺ フリー体

【 0 3 2 8 】

製造例 2 3 : N - (4 - { 3 - [4 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } メチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド塩酸塩の合成

【 0 3 2 9 】

工程 1

4 - (4 - オキソペンチル) 安息香酸メチル (6 . 3 9 5 g) の MeOH (6 4 m l) 溶液に、Br₂ (1 . 3 5 m l) を加え、混合物を 2 0 において 2 時間で攪拌した。反応混合物に、チオ尿素 (2 . 2 1 g) および K₂CO₃ (1 0 g) を加え、混合物を 5 0 において 2 時間攪拌し、続いて 2 0 まで冷却し、CHCl₃ (2 5 6 m l) を加えた。得られた沈殿物を濾過によって除去した。濾液をエバポレートし、残渣に CHCl₃ (2 0 0 m l) を加え、不溶物を濾過によって除去し、濾液を減圧下でエバポレートして、粗製の褐色油状物を得た。粗製の油状物を、CH₂Cl₂ / MeOH (1 0 0 : 0 - 1 0 0 : 2) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、4 - [3 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) プロピル] 安息香酸メチル (1 . 6 8 g) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.89 - 2.09(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.71(2H, t, J=7.6Hz), 3.9(3H, s), 5.19(2H, brs), 6.08(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.2Hz), 7.95(2H, d, J=8.2Hz).

MS: 277.14(M+H)⁺

【 0 3 3 0 】

工程 2

N₂ 雰囲気下、4 - [3 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) プロピル]

安息香酸メチル (1 . 6 8 g) を CH_2Cl_2 (1 6 . 8 m l) に溶解し、続いて 0 にてピリジン (1 . 5 7 m l) および AcCl (0 . 6 9 2 m l) を溶液に滴下した。反応混合物を 2 0 にて 3 0 分攪拌した。有機溶液を 1 N - HCl 、水および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、粗製の褐色油状物 (2 . 5 2 g 、 1 3 0 %) を得た。粗製の油状物を $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$ (1 0 0 : 0 - 1 0 0 : 2) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } 安息香酸メチル (1 . 9 7 4 g) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.92 - 2.11(2H, m), 2.27(3H, s), 2.68(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.71(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 6.52(1H, s), 7.25(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS: 319.11(M+H)⁺

【 0 3 3 1 】

工程 3

N_2 雰囲気下、4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } 安息香酸メチル (1 . 9 6 8 g) の乾燥 THF (4 0 m l) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 . 0 M トルエン溶液) (1 8 . 5 m l) を - 7 8 にて 1 0 分かけて滴下した。反応混合物を - 7 8 にて 1 0 分

、2 0 にて 2 時間攪拌し、続いてメタノールで反応を停止した。1 N - HCl を反応混合物に加え、 AcOEt で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、粗製の黄色油状物 (1 . 3 6 g) を得た。粗製の油状物を $\text{CHCl}_3 / \text{AcOEt}$ (1 0 0 : 0 - 1 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (4 - { 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (5 2 3 m g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.99(2H, quintet, $J=7.7\text{Hz}$), 2.13(3H, s), 2.65(4H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.66(2H, s), 6.54(1H, s), 7.15(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS: 291.3(M+H)⁺, 313.1(M+Na)⁺

【 0 3 3 2 】

工程 4

N_2 雰囲気下、N - (4 - { 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 0 0 m g)、 CH_2Cl_2 (1 m l) および DMF (1 m l) を混合し、続いて Et_3N (6 0 . 0 μl) およびメタンスルホンクロライド (3 0 . 7 μl) を 0 にて懸濁液に加えた。反応混合物を 2 0 にて 1 6 時間攪拌した。混合物に CHCl_3 および水を加え、有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、粗製の N - (4 - { 3 - [4 - (クロロメチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドを油状物 (MS : 3 0 9 . 0 3 (M + H) ⁺) として得た。 DMF (1 m l) 中の粗製の N - (4 - { 3 - [4 - (クロロメチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドに、フタルイミドカリウム塩 (6 3 . 7 m g) を加え、混合物を 5 0 にて 7 時間攪拌した。続いて、水を反応混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートして、粗製の N - [4 - (3 - { 4 - [(1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) メチル] フェニル } プロピル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (1 4 7 . 7 m g) を得て、粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.84 - 2.06(2H, m), 2.25(3H, s), 2.62(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.81(2H, s), 6.51(1H, s), 7.12(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63 - 7.93(4H, m).

MS: 420.2(M+H)⁺, 442.1(M+Na)⁺

【 0 3 3 3 】

工程 5

N - [4 - (3 - { 4 - [(1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) メチル] フェニル } プロピル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (1 4 0 m g) のアセトニトリル (1 . 4 m l) 溶液に、ヒドラジーン水和物 (1 6 2 μ l) を加え、混合物を 5 0 にて 3 0 分攪拌した。揮発性物質を、留去し、混合物にクロロホルム (1 m l) を加え、不溶物を濾過によって除去して、N - (4 - { 3 - [4 - (アミノメチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 0 3 . 4 m g) を粗製の淡黄色の泡状物として得て、粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 290.10(M+H)⁺

【 0 3 3 4 】

工程 6

{ (Z) - [(4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } ベンジル) アミノ] メチリデン } ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチルを、製造例 2 3 の工程 5 の化合物から、製造例 1 6 の工程 4 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.48(9H, s), 1.52(9H, s), 1.97 - 2.07(2H, m), 2.3(3H, s), 2.59 - 2.74(4H, m), 4.6(2H, d, J=5.1Hz), 6.55(1H, s), 7.16(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(2H, d, J=8Hz), 8.56(1H, s), 10.23(1H, brs), 11.54(1H, s).

MS: 532.3(M+H)⁺

【 0 3 3 5 】

工程 7

表題化合物を、製造例 2 3 の工程 6 の化合物から、製造例 2 の工程 1 5 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 1.85 - 1.95(2H, m), 2.11(3H, s), 2.54 - 2.63(4H, m), 4.34(2H, d, J=6.2Hz), 6.75(1H, s), 7.22(4H, s), 7.32(4H, brs), 8.08(1H, t, J=5.9Hz), 12.04(1H, s).

MS: 332.2(M+H)⁺ フリー体

【 0 3 3 6 】

製造例 2 4 : N - (4 - { 3 - [4 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドの合成

【 0 3 3 7 】

工程 1

N₂ 雰囲気下、N - (4 - { 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (4 2 3 m g) のクロロホルム (1 0 m l) および MeOH (0 . 6 m l) 溶液に、2 0 にて MnO₂ (3 . 8 0 g) を加え、混合物を 2 日間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液をエバポレートして、N - { 4 - [3 - (4 - ホルミルフェニル) プロピル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (4 0 9 . 4 m g) を淡黄色の固体として得て、粗製のまま次の反応に用いた。

MS: 289.04(M+H)⁺

【 0 3 3 8 】

工程 2

N - { 4 - [3 - (4 - ホルミルフェニル) プロピル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (4 0 9 . 4 m g) のクロロホルム (8 m l) の懸濁液に、2 0 にて (カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (9 8 9 m g) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物をエバポレートし、残渣をヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1 - 1 : 2) を溶出液として用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2 E) - 3 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) アクリル酸エチル (4 6 3 . 9 m g) を淡黄色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.87 - 1.98(2H, m), 2.1

10

20

30

40

50

1(3H, s), 2.54 - 2.68(4H, m), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 6.58(1H, d, J=15.7Hz), 6.76(1H, s), 7.25(2H, d, J=8Hz), 7.58 - 7.68(3H, m), 12.04(1H, s).

MS: 359.2(M+H)⁺

【 0 3 3 9 】

工程 3

N₂ 雰囲気下、(2 E) - 3 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) アクリル酸エチル (1 0 0 m g)、MeOH (2 m l)、THF (2 m l)、続いて 1 0 % Pd / C (5 0 % w e t) (9 7 . 6 m g) を混合し、H₂ 雰囲気下 (3 気圧)、混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、3 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) プロパン酸エチル (1 0 9 . 8 m g) を無色の油状物として得て、粗製のまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.14(3H, t, J=7.1Hz), 1.83 - 1.95(2H, m), 2.1(3H, s), 2.52 - 2.62(6H, m), 2.76 - 2.84(2H, m), 4.03(2H, q, J=7.1Hz), 6.74(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 12.03(1H, s).

MS: 361.3(M+H)⁺

【 0 3 4 0 】

工程 4

3 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) プロパン酸エチル (9 5 . 8 m g) のジオキサン (9 5 8 μ l) 溶液に、0 にて 1 N - NaOH (6 6 4 . 3 9 4 μ l) を加え、続いて混合物を 2 0 にて 3 0 分攪拌し、揮発性物質を減圧下にて留去した。残渣を水 (2 0 m l) に溶解し、AcOEt (2 0 m l) で洗浄した。水層を pH = 2 に調整し、得られた沈殿物を濾取して、3 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) プロパン酸 (7 9 . 3 m g) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.77 - 2(2H, m), 2.1(3H, s), 2.43 - 2.65(6H, m), 2.78(2H, t, J=7.3Hz), 6.75(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.5Hz), 7.14(2H, d, J=8.5Hz), 12.03(2H, s).

MS: 333.3(M+H)⁺, 355.1(M+Na)⁺

【 0 3 4 1 】

工程 5

[2 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチルを、製造例 2 4 の工程 4 の化合物から、製造例 2 の工程 1 3 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.36(9H, s), 1.84 - 1.95(2H, m), 2.10(3H, s), 2.53 - 2.69(6H, m), 3.06 - 3.15(2H, m), 6.74(1H, s), 6.86(1H, t, J=5.7Hz), 7.1(4H, s), 12.02(1H, s).

MS: 404.2(M+H)⁺, 426.2(M+Na)⁺

【 0 3 4 2 】

工程 6

N₂ 雰囲気下、[2 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (3 6 . 9 m g) および 4 N - HCl - ジオキサン (1 m l) を混合し、反応混合物を 2 5 にて 4 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下にて留去し、白色固体を得た。DMF (0 . 9 m l) 中の固体に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6 0 . 5 2 4 μ l) および N, N' - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (8 5 . 1 3 6 m g) を加え、混合物を 2 5 にて 4 8 時間攪拌した。揮発性物質を留去し、残渣をクロロホルム / 酢酸エチル (2 : 1) を溶出液として用いて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、((Z) - { [2 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) エチル] アミノ } メチリデン)

ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (4 4 . 6 m g) を無色の油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), __ (ppm): 1.47(9H, s), 1.5(9H, s), 1.93 - 2.04(2H, m)、2.25(3H, s), 2.56 - 2.71(4H, m)、2.84(2H, t, J=7.3Hz), 3.6 - 3.7(2H, m)、6.53(1H, s), 7.1(2H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=8.4Hz), 8.33 - 8.42(1H, m)、11.47(1H, brs)。

MS: 546.46(M+H)⁺

【 0 3 4 3 】

工程 7

((Z) - { [2 - (4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] プロピル } フェニル) エチル] アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (3 9 . 1 m g) および 4 N - H C l - ジオキサン (2 m l) を N₂ 雰囲気下にて混合した。反応混合物を 2 0 にて 1 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶解し、飽和 N a H C O₃ 水にて p H = 9 に調整し、A c O E t : T H F = 1 : 1 で抽出した。抽出物を M g S O₄ で乾燥し、エバポレートして、無色の油状物 (2 5 m g) を得た。油状物をクロロホルム / メタノール (4 : 1) を溶出液として用いて分取 N H - シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製して、N - (4 - { 3 - [4 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] プロピル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (7 . 7 m g) を無色の油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃:CD₃OD=1:1), __ (ppm): 1.98(2H, quintet, J=7.6Hz), 2.23(3H, s), 2.57 - 2.73(4H, m), 2.86(2H, t, J=7.1Hz), 3.41(2H, t, J=7.1Hz), 6.55(1H, s), 7.15(4H, s)。

MS: 346.38(M+H)⁺

【 0 3 4 4 】

製造例 2 5 : N - (4 - { 2 - [4 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドの合成

【 0 3 4 5 】

N₂ 雰囲気下、((Z) - { [2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) エチル] アミノ } メチリデン) ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (4 4 3 . 1 m g) および 4 N - H C l - 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1 0 m l) を混合し、反応混合物を 2 0 にて 1 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて塩基性 (p H = 9) とした。沈殿物を減圧下にて濾過して、N - (4 - { 2 - [4 - (2 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (6 6 7 . 7 m g) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.02(3H, brs), 2.64 - 2.96(6H, m), 3.13 - 3.5(2H, m), 6.55(1H, brs), 7.14(4H, s), 8.32(4H, brs)。

MS: 332.2(M+H)⁺

【 0 3 4 6 】

製造例 2 6 : 3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] プロパンアミドの合成

【 0 3 4 7 】

工程 1

3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) プロパン酸メチル (2 . 7 3 g) のジオキサン (2 7 m l) 溶液に、0 にて 1 N - N a O H (2 2 . 5 m l) を加え、続いて混合物を 2 0 にて 3 0 分間攪拌した。揮発性物質を減圧留去し、残渣を水 (2 0 m l) に溶解し、A c O E t (2 0 m l) で洗浄した。水層を p H = 2 に調整し、得られた沈殿物を濾取して、3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) プロパン酸 (2 . 6 7 2 g) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.11(3H, s), 2.43 - 2.56(2H, m), 2.77(2H, t,

$J=7.8\text{Hz}$), 2.87(4H, s), 6.73(1H, s), 7.11(4H, s), 12.09(2H, s).

MS: 319.09(M+H)⁺

【 0 3 4 8 】

工程 2

3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) プロパン酸 (1 0 0 m g) の D M F (2 m l) 溶液に、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (5 6 m g) を加え、混合物を 5 0 にて 2 時間攪拌した。混合物に 2 0 にて、グアニジン塩酸塩 (1 5 0 m g)、D M F (1 m l) および 2 8 % ナトリウムメトキシド - メタノール (0 . 3 0 7 m l) の混合物を加えた。反応混合物を 2 0 にて 1 5 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を水に溶解し、溶液を 1 N - H C l にて p H = 8 に調整し、沈殿物を集めた。固体を水、C H ₃ C N および A c O E t で洗浄して、3 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) - N - [アミノ (イミノ) メチル] プロパンアミド (1 0 1 . 3 m g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.11(3H, s), 2.36(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.86(4H, s), 6.73(1H, s), 6.95(4H, brs), 7.08(4H, s), 11.99(1H, brs).

MS: 360.3(M+H)⁺

【 0 3 4 9 】

製造例 2 7: N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミドの合成

【 0 3 5 0 】

工程 1

フタルイミドカリウム塩 (4 6 . 2 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 0 m l) 溶液に、6 0 にて 4 - (2 - プロモエチル) ベンズアルデヒド (4 0 . 9 2 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液を滴下し、混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 0 まで冷却し、続いて水 (1 . 5 L) に注いだ。得られた沈殿物を濾取して、黄色固体を得た。固体をクロロホルム (2 5 0 m l) に溶解し、不溶物を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾取して、4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] ベンズアルデヒド (1 9 . 6 5 g) をオフホワイトの固体として得た。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 3.04(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.88(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75 - 7.89(6H, m), 9.94(1H, s).

MS: 280.1(M+H)⁺

【 0 3 5 1 】

工程 2

N₂ 雰囲気下、{ [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } (トリフェニル) ホスホニウムクロライド (4 6 . 9 m g) および D M F (1 9 0 m l) を混合し、続いて懸濁液に 0 にてカリウム t e r t - ブトキシド (1 2 . 8 g) を加えた。反応混合物を 0 にて 1 5 分攪拌し、4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] ベンズアルデヒド (1 9 . 2 8 g) を 0 にて混合物に加えた。反応混合物を 2 0 にて 2 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、得られた沈殿物を濾取して、粗製の褐色固体を得た。褐色固体を C H ₃ C N : I P E = 1 : 1、続いて C H ₃ C N で洗浄して、N - [4 - ((E) - 2 - { 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] フェニル } ビニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (2 4 . 8 8 g) をベージュ色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.15(3H, s), 2.94(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 7.19(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.8 - 7.88(4H, m), 12.22(1H, s).

MS: 418.1(M+H)⁺

【 0 3 5 2 】

工程 3

N₂ 雰囲気下、N - [4 - ((E) - 2 - { 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] フェニル } ビニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (24 . 88 g)、DMF (800 ml)、MeOH (80 ml)、AcOH (8 ml)、続いて 10 % Pd / C (50 % wet) (24 . 4 g) を混合した。混合物を H₂ 雰囲気下 (4 気圧)、20 にて 16 時間攪拌した。反応時間中、触媒を 4 時間ごとに取替えた。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を IPE (200 ml) で洗浄し、CHCl₃ / AcOEt (1 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物を含んだ分画を合わせ、減圧濃縮した。残渣を IPE (200 ml) で洗浄し、濾取して、N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (17 . 86 g) をオフホワイトの固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.11(3H, s), 2.78 - 2.92(6H, m), 3.79(2H, t, J=7.3Hz), 6.66(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.1(2H, d, J=8.8Hz), 7.79 - 7.89(4H, m), 12.08(1H, s).

MS: 420.2(M+H)⁺, 442.1(M+Na)⁺

【 0 3 5 3 】

工程 4

N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (2 . 06 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に、ヒドラジーン水和物 (2 . 38 ml) を加え、混合物を 50 にて 2 時間攪拌した。揮発性物質を留去し、混合物にクロロホルム (10 ml) を加え、不溶物を濾過によって除去して、粗製の淡黄色の泡状物 (1 . 49 g、104 . 8 %) を得た。粗製の油状物を CHCl₃ / MeOH (10 : 0 - 10 : 2) を溶出液として用いて、NH₂ - シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (4 - { 2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 . 1304 g) を淡黄色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.11(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.3Hz), 2.72(2H, t, J=7.1Hz), 2.81 - 2.94(4H, m), 6.73(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.11(2H, d, J=8.4Hz).

MS: 290.2(M+H)⁺

【 0 3 5 4 】

工程 5

N₂ 雰囲気下、N - (4 - { 2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (150 mg)、2 - (メチルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボン酸エチル (117 . 1 mg)、AcOH (0 . 6 ml) および EtOH (3 ml) を混合して、混合物を 24 時間還流した。20 まで冷却後、反応混合物を AcOEt で希釈した。溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて塩基性にした。得られた沈殿物を濾取して、N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (111 mg) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.11(3H, s), 2.76(2H, t, J=7.5Hz), 2.81 - 2.94(4H, m), 3.37(2H, t, J=7.1Hz), 3.12 - 3.82(4H, m), 6.71(1H, s), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.15(2H, d, J=8.4Hz), 9.84(1H, brs).

MS: 358.3(M+H)⁺

【 0 3 5 5 】

製造例 28 : N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (エタンイミドイルアミノ) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミドの合成

【 0 3 5 6 】

N - (4 - { 2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 0 0 m g)、エタンイミドチオ酸メチルヨウ化水素酸塩 (1 5 0 . 0 m g) および MeOH (2 m l) を混合し、混合物を 2 0 にて 3 時間攪拌した。揮発性物質を減圧留去し、残渣を CHCl₃ / MeOH (5 : 0 - 5 : 1) を溶出液として用いて、NH - シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の泡状物として得た。泡状物を I P E 中で粉碎して、N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (エタンイミドイルアミノ) エチル] - フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (9 7 . 4 m g) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 1.83(3H, s), 2.09(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.5Hz), 2.8 - 2.93(4H, m), 3.18(2H, t, J=7.5Hz), 6.69(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=8.4Hz).

MS: 331.3(M+H)⁺

【 0 3 5 7 】

製造例 29 : N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミドの合成

【 0 3 5 8 】

N₂ 雰囲気下、N - (4 - { 2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 0 0 m g)、2 - (メチルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール (9 2 . 1 m g)、濃 HCl (0 . 0 4 m l) および 2 - メトキシエタノール (1 . 5 m l) を混合し、混合物を 1 2 0 にて 2 4 時間攪拌した。2 0 まで冷却後、反応混合物を水 (0 . 5 m l) に溶解し、溶液を K₂CO₃ 水にて pH = 1 0 に調整し、得られた沈殿物を濾取して、N - [4 - (2 - { 4 - [2 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル] フェニル } エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (1 1 1 . 4 7 m g) をベージュ色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.11(3H, s), 2.73(2H, t, J=7.5Hz), 2.82 - 2.93(4H, m), 3.21(2H, t, J=7.1Hz), 3.31(2H, t, J=7.5Hz), 3.82(2H, t, J=7.3Hz), 6.73(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(2H, d, J=8.8Hz).

MS: 375.2(M+H)⁺

【 0 3 5 9 】

製造例 30 : N - (4 - { 2 - [4 - (2 - { [イミノ (メチルアミノ) メチル] アミノ } エチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミドの合成

【 0 3 6 0 】

工程 1

N₂ 雰囲気下、N - (4 - { 2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] エチル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 0 0 m g) をアセトン (2 . 8 m l) に溶解し、続いて 0 にてイソチオシアン酸ベンゾイルエステル (9 3 . 2 μ l) を溶液に滴下した。反応混合物を 2 0 にて 1 時間攪拌し、混合物に水を加え、沈殿物を減圧下にて濾過して、粗製の黄色固体 (2 3 7 . 9 m g 、 7 6 %) を得た。粗製の固体を CHCl₃ / MeOH (1 0 0 : 0 - 1 0 0 : 2) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - ({ [2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) エチル] アミノ } カルボノチオイル) ベンズアミド (1 5 2 . 8 m g) を淡黄色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.11(3H, s), 2.81 - 2.96(6H, m), 3.82(2H, q, J=6.7Hz), 6.72(1H, s), 7.15(2H, d, J=8Hz), 7.19(2H, d, J=8Hz), 7.51(2H, t, J=7.7Hz), 7.63(1H, t, J=7.5Hz), 7.91(2H, d, J=7.7Hz), 10.93(1H, t, J=5.3Hz), 11.34(1H

, s), 12.09(1H, s).

MS: 453.3(M+H)⁺, 475.1(M+Na)⁺

【 0 3 6 1 】

工程 2

N - ({ [2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イ
ル] エチル } フェニル) エチル] アミノ } カルボノチオイル) ベンズアミド (1 4 0 m g
) の E t O H (1 . 5 m l) 懸濁液に、0 にて 6 N - N a O H 水 (1 5 4 . 7 μ l) を
滴下した。反応混合物を 2 0 にて 2 時間攪拌し、0 にて 1 N - H C l で中和した。沈
殿物を濾取して、N - { 4 - [2 - (4 - { 2 - [(アミノカルボノチオイル) アミノ]
エチル } フェニル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (9 8 . 6
m g) を淡黄色の固体として得た。

10

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.11(3H, s), 2.68 - 2.79(2H, m), 2.82 - 2.95(4H, m), 3.12 - 3.65(2H, m), 6.74(1H, s), 6.96(2H, brs), 7.14(4H, s), 7.46 - 7.71(1H, m), 12.08(1H, s).

MS: 349.1(M+H)⁺, 371.2(M+Na)⁺

【 0 3 6 2 】

工程 3

N - { 4 - [2 - (4 - { 2 - [(アミノカルボノチオイル) アミノ] エチル } フェニ
ル) エチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (5 0 m g) の M e O H (0 . 5 m l)
溶液に、ヨウ化メタン (1 0 . 7 2 μ l) を加え、混合物を 5 時間還流した。
揮発性物質を留去して、残渣を A c O E t で固体化した。得られた沈殿物を濾取して、
N - [2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] エ
チル } フェニル) エチル] イミドチオカルバミン酸メチル塩酸塩 (7 1 . 2 m g) を無色
の油状物として得た。

20

MS: 363.27(M+H)⁺ フリー体

【 0 3 6 3 】

工程 4

N - [2 - (4 - { 2 - [2 - (アセチルアミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル]
エチル } フェニル) エチル] イミドチオカルバミン酸メチル塩酸塩 (7 1 . 2 m g) およ
び 2 M メチルアミンの T H F 溶液 (7 2 6 μ l) を、N₂ 雰囲気下、0 にて混合した。
反応混合物を 2 0 にて 2 4 時間攪拌した。揮発性物質を留去して、残渣を水および M e
O H に溶解し、溶液を飽和 N a H C O₃ 水で p H = 8 に調整した。M e O H を留去して、
続いて水および A c O E t を加えた。得られた沈殿物を濾取して、N - (4 - { 2 - [4
- (2 - { [イミノ (メチルアミノ) メチル] アミノ } エチル) - フェニル] エチル } -
1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (4 2 . 8 m g) を白色の固体として得た。
。

30

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), ____ (ppm): 2.02(3H, s), 2.64 - 2.79(5H, m), 2.79 - 2.92(4H, m), 3.32(2H, t, J=7.7Hz), 6.53(1H, s), 7.13(4H, s), 8.86(3H, bs).

MS: 346.3(M+H)⁺

【 0 3 6 4 】

40

製造例 3 1: 2 - [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニ
ル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] - N - [アミノ (イ
ミノ) メチル] アセトアミドの合成

【 0 3 6 5 】

工程 1

[4 - (カルボキシメチル) ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムブロマイド (1 . 7 6 g) の D M F (3 0 m l) 溶液にカリウム t e r t - ブトキシド (1 . 1 0 g) を
0 にて加え、混合物を同じ温度で 3 0 分攪拌した。溶液に N - { 4 - ホルミル - 5 - [4
- (メチルチオ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (1 . 0
0 g) (製造例 1 1 の工程 6 で製造) を加え、混合物を 2 0 にて 3 時間攪拌した。反応

50

混合物を氷冷 0 . 1 N - H C l に注ぎ、得られた沈殿物を濾取した。得られた粉末を 1 N - N a O H (4 0 m l) に溶解し、A c O E t で洗浄した。水層を濃塩酸で p H = 3 に調整し、得られた沈殿物を濾取して、[4 - ((E) - 2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルチオ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ビニル) フェニル] 酢酸および [4 - ((Z) - 2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルチオ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ビニル) フェニル] 酢酸の混合物 (E : Z = 1 : 2) (1 . 1 8 g) を黄色の粉末として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.07(3Hx2/3, s), 2.11(3Hx1/3, s), 2.43(3Hx2/3, s), 2.43(3Hx1/3, s), 3.54(2Hx2/3, s), 3.58(2Hx1/3, s), 3.89(2Hx2/3, s), 4.23(2Hx1/3, s), 6.53(1Hx2/3, d, J=12.4Hz), 6.63(1Hx2/3, d, J=12.4Hz), 7.08(2Hx2/3, d, J=8.4Hz), 7.16(2Hx2/3, d, J=8Hz), 7.17(2Hx2/3, d, J=8.4Hz), 7.22(4Hx1/3, s), 7.23(1Hx1/3, d, J=15.4Hz), 7.26(2Hx1/3, d, J=8.1Hz), 7.26(2Hx2/3, d, J=8.1Hz), 7.38(1Hx1/3, d, J=15.7Hz), 7.56(2Hx1/3, d, J=8Hz), 11.98(1Hx2/3, s), 12.11(1Hx1/3, s), 12.41(1H, brs).

MS: 439.0(M+H)⁺, 461.0(M+Na)⁺

【 0 3 6 6 】

工程 2

[4 - ((E) - 2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ビニル) フェニル] 酢酸および [4 - ((Z) - 2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ビニル) フェニル] 酢酸を、製造例 3 1 の工程 1 の混合物から、製造例 1 の工程 1 1 と同様の方法で製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.08(3Hx2/5, s), 2.12(3Hx3/5, s), 3.18(3H, s), 3.54(2Hx2/5, s), 3.58(2Hx3/5, s), 4.09(2Hx2/5, s), 4.42(2Hx3/5, s), 6.54(1Hx2/5, d, J=12.4Hz), 6.64(1Hx2/5, d, J=12.4Hz), 7.15(2Hx2/5, d, J=8Hz), 7.25(1Hx3/5, d, J=14.3Hz), 7.26(2Hx2/5+2Hx3/5, d, J=8Hz), 7.41(2Hx2/5, d, J=8.4Hz), 7.42(1Hx3/5, d, J=15.7Hz), 7.54(2Hx3/5, d, J=8.4Hz), 7.58(2Hx3/5, d, J=8Hz), 7.83(2Hx2/5, d, J=8.4Hz), 7.87(2Hx3/5, d, J=8Hz), 12.04(1Hx2/5, s), 12.17(1Hx3/5, s), 12.4(1H, s).

MS: 471.1(M+H)⁺, 493.0(M+Na)⁺

【 0 3 6 7 】

工程 3

N₂ 雰囲気下、[4 - ((E) - 2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ビニル) フェニル] 酢酸および [4 - ((Z) - 2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ビニル) フェニル] 酢酸の混合物 (1 . 0 1 0 g)、MeOH (1 5 m l)、T H F (6 0 m l)、続いて 1 0 % P d / C (5 0 % w e t) (1 . 0 1 g) を混合した。H₂ 雰囲気下 (4 気圧)、混合物を 2 0 にて 1 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液に N₂ 雰囲気下にて、1 0 % P d / C (1 . 0 1 g) を加えた。H₂ 雰囲気下 (4 気圧)、混合物を 2 0 にて 1 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を Et₂O で洗浄し、濾取して、[4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] 酢酸 (5 3 2 . 8 m g) をオフホワイトの固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.08(3H, s), 2.85(4H, s), 3.18(3H, s), 3.52(2H, s), 4.01(2H, s), 7.08(2H, d, J=8Hz), 7.15(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 12.06(2H, brs).

MS: 473.2(M+H)⁺, 495.1(M+Na)⁺

【 0 3 6 8 】

工程 4

10

20

30

40

50

[4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] 酢酸 (1 0 0 m g) の D M F (1 m l) 溶液に、 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (3 7 . 7 m g) を加え、混合物を 5 0 にて 2 時間攪拌した。混合物に、グアニジン塩酸塩 (1 0 1 . 1 m g) および 2 8 % ナトリウムメトキシド - メタノール (0 . 2 1 6 m l) の混合物を 2 5 にて加え、反応混合物を 2 5 にて 1 5 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を水に溶解し、溶液を 1 N - H C l で p H = 8 に調整し、A c O E t / M e O H で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、エバポレートした。残渣を C H C l ₃ / M e O H (2 0 : 0 - 2 0 : 1) を溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテル中で粉砕して、2 - [4 - (2 - { 2 - (アセチルアミノ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エチル) フェニル] - N - [アミノ (イミノ) メチル] アセトアミド (4 9 . 2 m g) を淡黄色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), __ (ppm): 2.07(3H, s), 2.83(4H, s), 3.18(3H, s), 3.36(2H, s), 4(2H, s), 6.57(2H, brs), 7.03(2H, d, J=8Hz), 7.12(2H, d, J=8Hz), 7.3(2H, d, J=8Hz), 7.81(2H, d, J=8Hz), 7.82(2H, brs), 12.03(1H, brs).

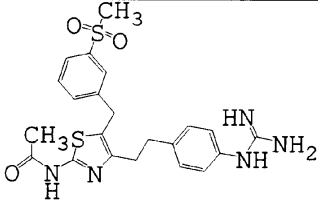
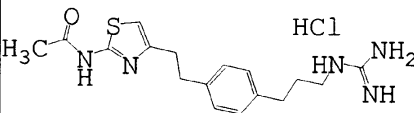
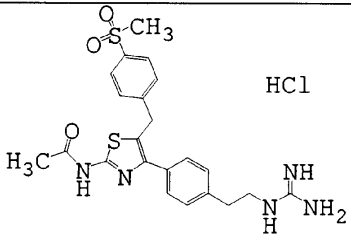
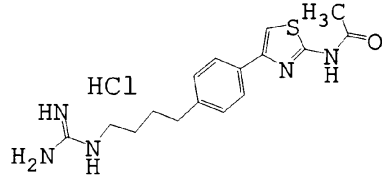
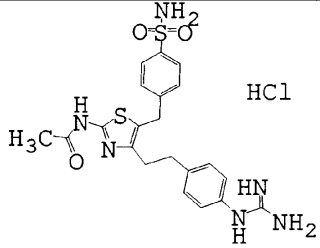
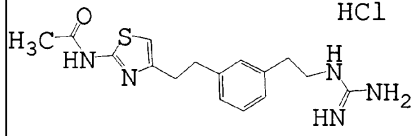
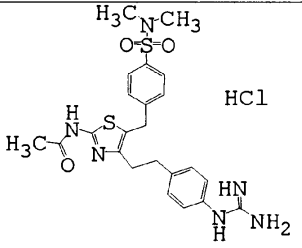
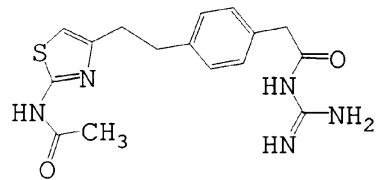
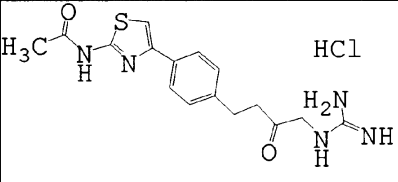
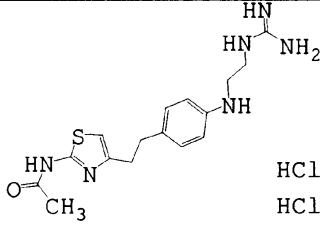
MS: 514.2(M+H)⁺

【 0 3 6 9 】

V A P - 1 阻害剤として有用な本発明の化合物を、以下の表に列挙する。

【 0 3 7 0 】

【表 1】

No.	構造式	No.	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

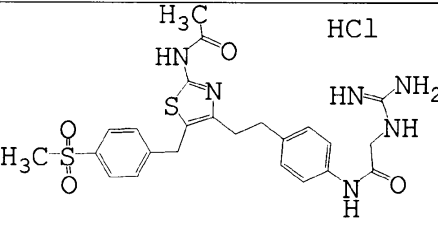
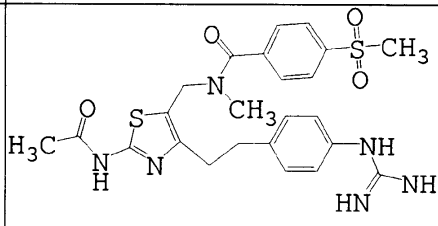
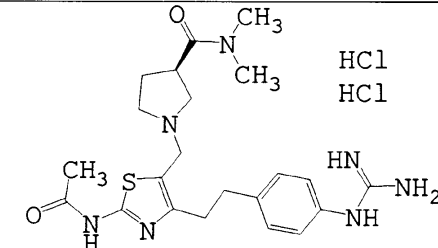
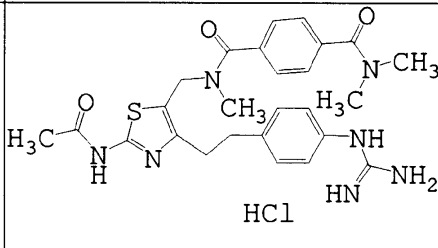
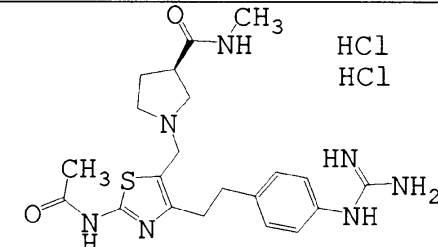
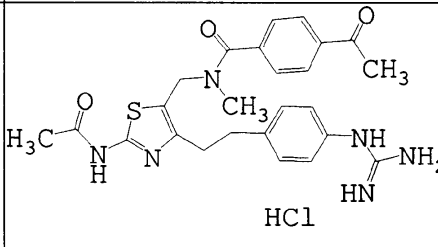
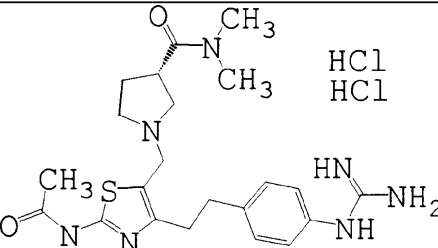
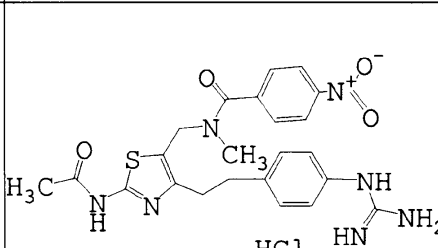
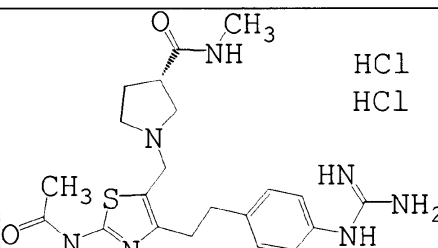
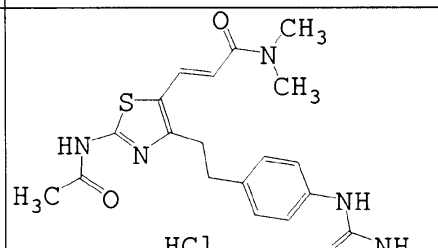
10

20

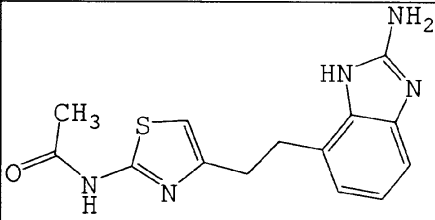
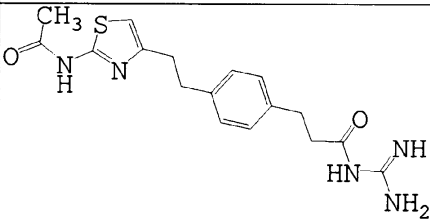
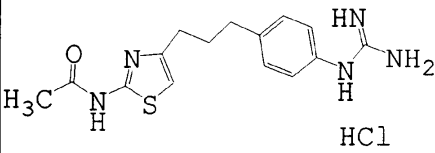
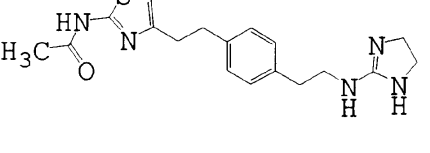
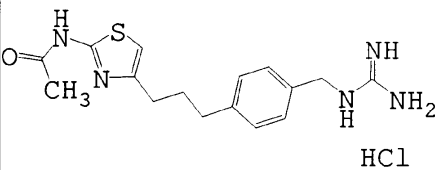
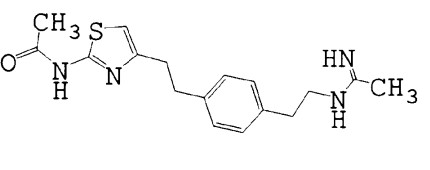
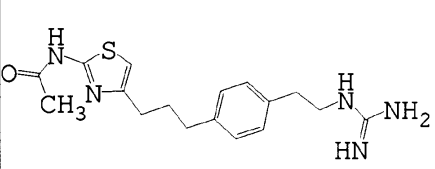
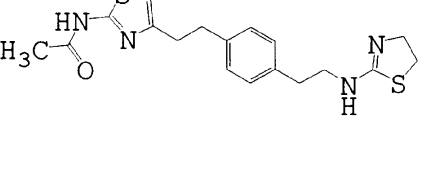
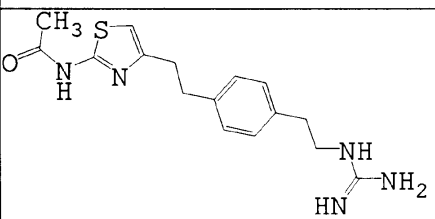
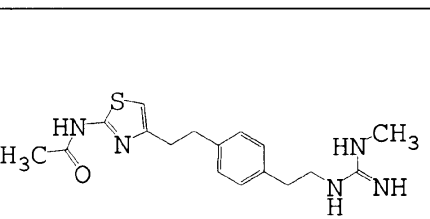
30

40

【表 2】

No.	構造式	No.	構造式
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

【表 3】

No.	構造式	No.	構造式
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	

【 0 3 7 3 】

10

20

30

40

【表 4】

No.	構造式
31	

10

【0374】

実施例 1

ヒトでの VAP - 1 酵素 (SSAO) 活性に対する当該化合物の阻害効果。

ヒト血漿での VAP - 1 酵素 (SSAO) 活性を、人工基質として ^{14}C - ベンジルアミンを用いて放射化学 - 酵素アッセイによって測定した。血漿から調製した酵素懸濁液を、96 ウェルマイクロプレート中で、対照化合物 (参考例 1) とともに、室温で 30 分ブレインキュベートした。次いで、酵素懸濁液を、最終体積 50 mL で、 ^{14}C - ベンジルアミン (最終濃度 $2 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$) とともに、37 °C で 1 時間インキュベートした。酵素反応を、2 mol/l (50 μl) クエン酸を加えて終了させた。酸化産物を、200 μl トルエンシンチレーター中に直接抽出し、その放射活性をシンチレーション分光計で測定した。阻害活性は IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$) 値で表した。

20

表 1 に示すように、対照化合物と比較して、試験化合物 (すなわち、当該化合物) は、ヒト血漿の SSAO の酵素活性を阻害した。

【0375】

【表 5】

表 1 試験化合物の阻害効果 (IC₅₀ 値、μM)

化合物	ヒト血漿SSAO
参考例 1 (対照)	0.033
製造例 1	0.016
製造例 3	0.0045
製造例 7	0.015
製造例 9	0.0026
製造例 12	0.019
製造例 14	0.014
製造例 16	0.012
製造例 19	0.032
製造例 25	0.0057

【産業上の利用可能性】

【0376】

本発明は、VAP-1 阻害剤として有用な、式 (I)、(II)、(III) または (IV) の化合物またはその医薬上許容され得る塩、医薬組成物、VAP-1 関連疾患、特に、糖尿病性黄斑浮腫や非糖尿病性黄斑浮腫などの黄斑浮腫の予防または治療方法であって、VAP-1 関連疾患をわずらっている患者を治療するのに十分な量の VAP-1 阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む方法、などを提供する。

【0377】

本出願は、オーストラリアに出願した仮特許出願 No. 2004904196 を基礎としており、その内容は、全て引用することにより本明細書に含まれるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 3
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特許第 4 6 5 0 4 1 2 (J P , B 2)

特表 2 0 0 4 - 5 0 2 6 8 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 2 / 0 3 8 1 5 3 (W O , A 1)

特表平 1 1 - 5 0 3 1 2 1 (J P , A)

特開平 0 8 - 0 4 8 6 6 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 277/00-277/84

C07D 417/00-417/14

A61K 31/33-31/554

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)