

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-524289

(P2004-524289A)

(43) 公表日 平成16年8月12日(2004.8.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 263/56	C O 7 D 263/56	4 C O 5 6
A61K 31/423	A 6 1 K 31/423	4 C O 6 3
A61K 31/428	A 6 1 K 31/428	4 C O 8 6
A61P 5/30	A 6 1 P 5/30	
A61P 9/02	A 6 1 P 9/02	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 129 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-552916 (P2002-552916)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成13年12月19日 (2001.12.19)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成15年6月20日 (2003.6.20)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2001/002855		LAG
(87) 国際公開番号	W02002/051821		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開日	平成14年7月4日 (2002.7.4)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0004825-6	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成12年12月22日 (2000.12.22)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100080355
(31) 優先権主張番号	0004826-4		弁理士 西村 公佑
(32) 優先日	平成12年12月22日 (2000.12.22)	(74) 代理人	100110593
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		弁理士 杉本 博司

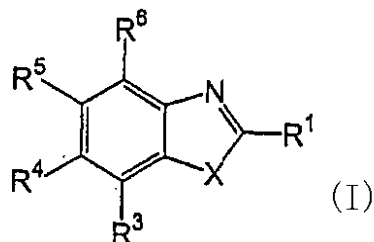
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療化合物

(57) 【要約】

エストロゲン受容体 - - 選択的リガンドとして使用される式 (I) で示される化合物を説明しており、式中、X は O または S であり、R¹、R³ ~ R⁶ は本明細書で説明される通りである。アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リュウマチ様関節炎および前立腺ガンの治療におけるこれら化合物の使用が説明されており、同様に、それらの製造方法も説明される。

【化 1】

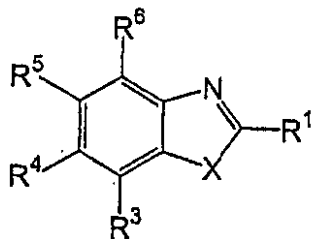


【特許請求の範囲】

【請求項1】

ER - 選択的リガンドとして用いられる式(I) :

【化1】



10

[式中、

XはOまたはSであり；

R¹は、C₁ - 8 アルキル、フェニル、ベンジル、または、5もしくは6員環の複素環であり、該複素環は、それぞれ独立してO、NおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、加えて、0または1個のオキシ基、および、0または1個の融合ベンゾ環を有し、ここで、該C₁ - 8 アルキル、フェニル、ベンジルまたは複素環は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよびC₁ - 3 ハロアルキルから選択される0、1、2または3個の置換基で置換され；

20

R³は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび、C₁ - 3 ハロアルキルであり；または、R³は、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含むC₁ - 3 アルキルであり；

30

R⁴は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロまたはC₁ - 3 ハロアルキルであり；

R⁵は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロまたはC₁ - 3 ハロアルキルであり；

R⁶は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよびC₁ - 3 ハロアルキルであり；または、R⁶は、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含むC₁ - 3 アルキルであり；および、

40

R^aは、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル、フェニルまたはベンジルである]

で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

50

【請求項 2】

アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎または前立腺ガンを治療するのに用いられる、請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 3】

X が S である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 4】

X が O である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

10

【請求項 5】

R¹ が非置換または置換フェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 6】

R¹ が非置換または置換された 5 または 6 員環の複素環である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 7】

R¹ がヒドロキシフェニル、C₁ - 4 アルコキシフェニル、ハロフェニル、C₁ - 4 アルキルフェニル、シアノフェニルまたはトリフルオロメチルフェニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容

20

【請求項 8】

R³ がハロ、シアノ、カルバモイルまたは C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 9】

R³ が水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 10】

R⁴ がハロ、ヒドロキシまたは C₁ - 6 アルコキシである請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

30

【請求項 11】

R³ が水素である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 12】

R⁵ がハロ、ヒドロキシまたは C₁ - 6 アルコキシである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 13】

R⁵ が水素である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

40

【請求項 14】

R⁶ がハロ、C₁ - 4 アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルコキシ、カルボキシ、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、シアノ、ハロメチル、シアノ C₁ - 4 アルキル、カルバモイル、メチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 15】

R⁶ が水素である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 16】

50

R^1 が 4 - ヒドロキシフェニルまたは 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルであり、 R^3 がクロロまたはブromoであり、 R^5 がヒドロキシであり、 R^4 および R^6 がいずれも水素である、請求項 4 に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 17】

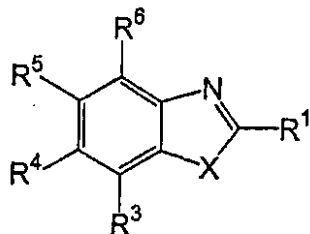
R^1 が 4 - ヒドロキシフェニルであり、 R^6 がシアノまたはカルボキシであり、 R^4 がヒドロキシであり、 R^3 および R^5 がいずれも水素である、請求項 3 に記載の使用のための式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 18】

式 (I) :

10

【化 2】



[式中、

20

X は O または S であり ;

R^1 は、 C_{1-8} アルキル、フェニル、ベンジル、または、5 もしくは 6 員環の複素環であり、該複素環は、それぞれ独立して O、N および S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、加えて、0 または 1 個のオキシ基、および、0 または 1 個の融合ベンゾ環を有し、ここで、該 C_{1-8} アルキル、フェニル、ベンジルまたは複素環は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルから選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換され ;

30

R^3 は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび、 C_{1-3} ハロアルキルであり ; または、 R^3 は、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される 1 または 2 個の置換基を含む C_{1-3} アルキルであり ;

40

R^4 は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C_{1-3} ハロアルキルであり ;

R^5 は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C_{1-3} ハロアルキルであり ;

R^6 は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルであり ; または、 R^6 は、 $-OR^a$

50

、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含む C_{1-3} アルキルであり；および、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルである]

で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩であって、ただし上記化合物が遊離塩基形態である場合、XがSであり、また：

a) R^1 は、4-メトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4-メチル、4,6-ジメトキシ、5-メトキシ、5,6-ジメトキシ、6-メトキシ、6-クロロまたは7-メトキシでは置換されない；

10

b) R^1 は、3-メトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、6-メトキシでは置換されない；

c) R^1 は、3,4-ジメトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6-メトキシ、4,6-ジメトキシまたは5,6-ジメトキシでは置換されない；

d) R^1 は、フェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、4-メトキシ、5,6-ジメトキシ、6-ヒドロキシまたは6-メトキシでは置換されない；

e) R^1 は、4-ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4,6-ジヒドロキシ、5-ヒドロキシ、5,6-ジヒドロキシまたは6-ヒドロキシでは置換されない；

20

f) R^1 は、3,4-ジヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6-ヒドロキシ、4,6-ジヒドロキシまたは5,6-ジヒドロキシでは置換されない；

g) R^1 は、2-ヒドロキシフェニルまたは3-ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6-ヒドロキシでは置換されない；

h) R^1 は、4-メチルフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4-、5-もしくは6-フルオロ、4-、6-もしくは7-メトキシ、5-クロロ、4-、5-、6-もしくは7-ヒドロキシ、4-、5-、6-もしくは7-アセトキシまたは6-ニトロでは置換されない；

i) R^1 は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、4-または5-ヒドロキシでは置換されない；

30

ならびに、XがSである場合、 R^1 は、4-アミノフェニル、4-アミノ-3-メチルフェニルまたは4-アミノ-3-ハロフェニルではなく、ならびに、XがSまたはOである場合、 R^1 は、4-クロロ-または4-フルオロフェニルではなく、その際ベンズチアゾールのベンゼン環が、5-ヒドロキシまたは5-メルカプトで置換される、上記化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項19】

XがSである、請求項18に記載の式(I)で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項20】

XがOである、請求項18に記載の式(I)で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

40

【請求項21】

R^1 が、非置換または置換フェニルである、請求項19または20に記載の式(I)で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項22】

R^1 が、非置換または置換された5もしくは6員環の複素環である、請求項18~21のいずれか一項に記載の式(I)で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項23】

R^1 が、ヒドロキシフェニル、 C_{1-4} アルコキシフェニル、ハロフェニル、 C_{1-4} アルキルフェニル、シアノフェニルまたはトリフルオロメチルフェニルである、請求項18

50

~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 24】

R³ が、ハロ、シアノ、カルバモイルまたは C₁ - 6 アルキルである、請求項 18 ~ 23 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 25】

R³ が水素である、請求項 18 ~ 23 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 26】

R⁴ が、ハロ、ヒドロキシまたは C₁ - 6 アルコキシである、請求項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。 10

【請求項 27】

R³ が水素である、請求項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 28】

R⁵ が、ハロ、ヒドロキシまたは C₁ - 6 アルコキシである、請求項 18 ~ 27 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 29】

R⁵ が水素である、請求項 18 ~ 27 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。 20

【請求項 30】

R⁶ が、ハロ、C₁ - 4 アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルコキシ、カルボキシ、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、シアノ、ハロメチル、シアノ C₁ - 4 アルキル、カルバモイル、メチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイルである、請求項 18 ~ 29 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 31】

R⁶ が水素である、請求項 18 ~ 29 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 32】

R¹ が、4 - ヒドロキシフェニルまたは 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルであり、R³ が、クロロまたはプロモであり、R⁵ がヒドロキシであり、R⁴ および R⁶ がいずれも水素である、請求項 20 に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。 30

【請求項 33】

R¹ が 4 - ヒドロキシフェニルであり、R⁶ がシアノまたはカルボキシであり、R⁴ がヒドロキシであり、R³ および R⁵ がいずれも水素である、請求項 19 に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩。

【請求項 34】

請求項 18 ~ 33 のいずれか一項に記載の式 (I) で示される化合物、または製薬上許容できる塩と、製薬上許容できる担体とを含む、医薬組成物。 40

【請求項 35】

アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎または前立腺ガンの治療または予防のための薬剤を製造するための、請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩の使用。

【請求項 36】

式 (I) で示される化合物またはその製薬上許容できる塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、 - エストロゲン受容体に関連する病状の治療方法。

【請求項 37】

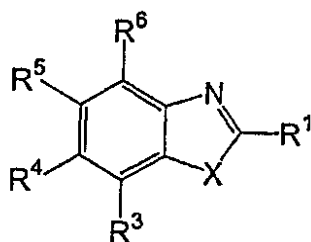
アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎 50

または前立腺ガンの治療のための請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

治療的処理の方法で用いられる式 (I) :

【化 3】



10

[式中、

X は O または S であり ;

R¹ は、C₁ - 8 アルキル、フェニル、ベンジル、または、5 もしくは 6 員環の複素環であり、該複素環は、それぞれ独立して O、N および S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、加えて、0 または 1 個のオキシ基、および、0 または 1 個の融合ベンゾ環を有し、ここで、該 C₁ - 8 アルキル、フェニル、ベンジルまたは複素環は、- R^a、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C₁ - 3 ハロアルキルから選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換され ;

20

R³ は、- R^a、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび、C₁ - 3 ハロアルキルであり ; または、R³ は、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される 1 または 2 個の置換基を含む C₁ - 3 アルキルであり ;

30

R⁴ は、- R^a、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C₁ - 3 ハロアルキルであり ;

R⁵ は、- R^a、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C₁ - 3 ハロアルキルであり ;

R⁶ は、- R^a、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C₁ - 3 ハロアルキルであり ; または、R⁶ は、- OR^a、- SR^a、- NR^a R^a、- CO₂ R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) NR^a R^a、- NR^a C(=O) R^a、- NR^a S(=O) R^a、- NR^a S(=O)₂ R^a、- C(=O) R^a、- S(=O) R^a、- S(=O)₂ R^a、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される 1 または 2 個の置換基を含む C₁ - 3 アルキルであり ; および、

40

R^a は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル、フェニルまたはベンジルである]

で示される化合物、または、その製薬上許容できる塩であって、ただし上記化合物が遊離

50

塩基形態である場合、XがSであり、また：

a) R^1 は、4 - メトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4 - メチル、4, 6 - ジメトキシ、5 - メトキシ、5, 6 - ジメトキシ、6 - メトキシ、6 - クロロまたは7 - メトキシでは置換されない；

b) R^1 は、3 - メトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、6 - メトキシでは置換されない；

c) R^1 は、3, 4 - ジメトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6 - メトキシ、4, 6 - ジメトキシまたは5, 6 - ジメトキシでは置換されない；

d) R^1 は、フェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、4 - メトキシ、5, 6 - ジメトキシ、6 - ヒドロキシまたは6 - メトキシでは置換されない；

10

e) R^1 は、4 - ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4, 6 - ジヒドロキシ、5 - ヒドロキシ、5, 6 - ジヒドロキシまたは6 - ヒドロキシでは置換されない；

f) R^1 は、3, 4 - ジヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6 - ヒドロキシ、4, 6 - ジヒドロキシまたは5, 6 - ジヒドロキシでは置換されない；

g) R^1 は、3 - ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6 - ヒドロキシでは置換されない；

h) R^1 は、4 - メチルフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4 - 、5 - もしくは6 - フルオロ、4 - 、6 - もしくは7 - メトキシ、5 - クロロ、4 - 、5 - 、6 - もしくは7 - ヒドロキシ、4 - 、5 - 、6 - もしくは7 - アセトキシまたは6 - ニトロでは置換されない；

20

i) R^1 は、3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、4 - または5 - ヒドロキシでは置換されない；

ならびに、XがSである場合、 R^1 は、4 - アミノフェニル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニルまたは4 - アミノ - 3 - ハロフェニルではない、上記化合物、またはその製薬上許容できる塩。

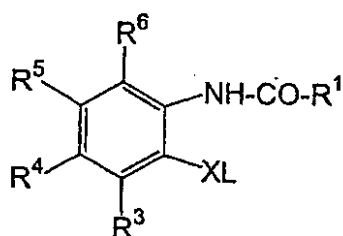
【請求項39】

請求項1に記載の式(I)で示される化合物、またはその製薬上許容できる塩の調製方法であって、

30

a) 式：

【化4】



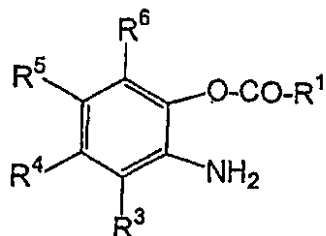
(式中、X、 R^1 、 $R^3 \sim R^6$ は、請求項1に記載のとおりであり、Lは、水素または脱

40

離基である)で示される化合物を環化すること；または、

b) XがOである化合物を調製するために、式：

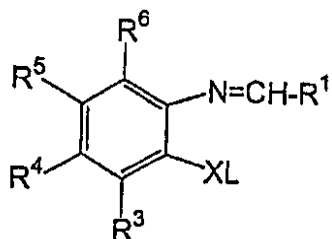
【化5】



(式中、R¹、R³ ~ R⁶ は、請求項1に記載の通り)で示される化合物を環化すること 10
、または、

c) 式:

【化6】

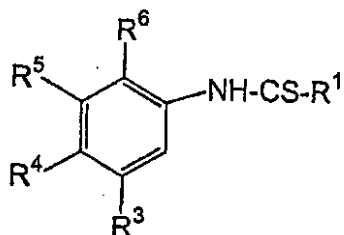


20

(式中、R¹、R³ ~ R⁶ は、請求項1に記載のとおりであり、Lは、水素または脱離基
である)で示される化合物を環化すること; または、

d) 式:

【化7】



30

(式中、R¹、R³ ~ R⁶ は、請求項1に記載の通り)で示される化合物を環化すること
を含み、その後、必要に応じて、

i) 製薬上許容できる塩を形成すること;

ii) 式(I)で示される化合物を他の式(I)で示される化合物に変換すること
を含む、
上記方法。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

【発明の分野】

本発明は、一連のリガンド、より特定には、エストロゲン受容体 リガンドを目的とし、
当該エストロゲン受容体 リガンドは、エストロゲン受容体 よりエストロゲン受容体
に対して、エストロゲンより優れた選択性を有し、また同様に、それらの生産方法、およ
び、エストロゲン受容体 に関連する病気、特にアルツハイマー病、不安障害、抑うつ障
害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎、または、前立腺ガンの治療における使
用を目的とする。

【0002】

【背景】

50

エストロゲン置換療法(「ERT」)は、アルツハイマー病の発病率を減少させ、アルツハイマー病患者における認識機能を改善する(Nikolov et al. *Drugs of Today*, 34(11)、927-933(1998))。ERTはまた、骨粗鬆症および心臓血管疾患において有益な効果を示し、抗不安および抗うつの治療特性を有するものがある。しかしながら、ERTは、子宮および乳房への有害な副作用を示すため、その使用は制限される。

【0003】

閉経後の女性におけるERTの有益な効果は、卵巣摘出されたラットにおける認識機能、不安、うつ、骨量減少、および心臓血管のダメージに関連するモデルのエストロゲンの有益な効果を反映している。エストロゲンはまた、動物モデルにおいて子宮および乳房肥大をもたらす、これは、ヒトのこれら組織におけるそのマイトジェン効果を連想させる。特に、実証研究により、数ある作用のなかでも、コリン作用性の機能を増加させること、ニューロトロフィン/ニューロトロフィン受容体発現を増加させること、アミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングを改変すること、多種多様の発作に対する神経防護作用を提供すること、および、グルタミン酸作動性のシナプス伝達を増加させることにより、エストロゲンは中枢神経系(「CNS」)に作用することが示された。前臨床研究におけるエストロゲン効果の全てのCNSプロファイルは、認識機能を改善し、アルツハイマー病進行を遅延させる点において、その臨床的有用性と一致する。エストロゲンはまた、子宮および乳房組織でマイトジェン効果をもたらすが、これは、ヒトのこれら組織において有害な副作用を示す。

10

20

【0004】

ヒト、ラットおよびマウスのエストロゲン受容体(「ER」)は、2種のサブタイプ、ER- およびER- があり、これらは、リガンド-結合ドメインにおいて約50%の同一性を有する(Kuiper et al. *Endocrinology* 139(10) 4252-4263(1998))。上記サブタイプの同一性における差異(difference)は、いくつかの低分子化合物が、一方のサブタイプに他方より優先的に結合することを示した事実を説明する(Kuiper et al.)。

【0005】

ラットにおいて、ER- は、脳、骨および血管上皮で強く発現されるが、子宮および乳房では、ER- より弱くしか発現されない。その上、ER- ノックアウト(ERKO)マウスは不妊性であり、さらに、生殖組織のホルモン反応性の徴候をわずかしき示さないか、または、全く示さない。それにひきかえ、ER- ノックアウト(ERKO)マウスは妊性であり、乳房および子宮組織の正常な発達および機能を示す。これら観察により、ER- よりもER- に選択的なターゲティングは、数種の重要なヒトの病気、例えばアルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、および、心臓血管疾患において、生殖系への副作用を生じる恐れなく有益な効果を付与することが可能である、ということが示される。子宮および乳房に対してER- -発現組織(CNS、骨など)に選択的な効果は、ER- よりもER- と選択的に相互作用する薬剤により達成することができる。

30

【0006】

本発明の目的は、ERTが治療的に有益である病気の治療において有用な、ER- -選択的リガンドを同定することである。

40

本発明の他の目的は、脳、骨および心臓血管の機能におけるERTの有益な効果を模倣するER- -選択的リガンドを同定することである。

本発明の他の目的は、認識機能を増し、アルツハイマー病進行を遅延させるER- -選択的リガンドを同定することである。

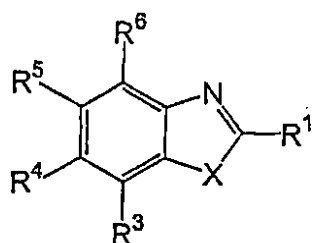
【0007】

【発明の要約】

本発明は、一般構造：

【化8】

50



を有する化合物を目的とする。

【0008】

これら化合物は、ER - - 選択的リガンドであって、ERTを模倣するが、望ましくないERTの副作用がなく、アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎または前立腺ガンの治療または予防に有用である。

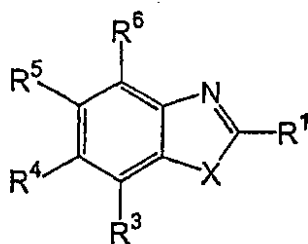
10

【0009】

【発明の詳述】

本発明は、ER - - 選択的リガンドとして用いるための式(I)：

【化9】



20

で示される化合物、および、その製薬上許容できる塩を提供し、式中、

【0010】

XはOまたはSであり；

R¹は、C₁ - 8アルキル、フェニル、ベンジル、または、5もしくは6員環の複素環であり、該複素環は、それぞれ独立してO、NおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、加えて、0または1個のオキソ基、および、0または1個の融合ベンゾ環を有し、ここで、該C₁ - 8アルキル、フェニル、ベンジルまたは複素環は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよびC₁ - 3ハロアルキルから選択される0、1、2または3個の置換基で置換され；

30

R³は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび、C₁ - 3ハロアルキルであり；または、R³は、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含むC₁ - 3アルキルであり；

40

【0011】

R⁴は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aS(=O)R^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、ハロゲン、シアノ、ニトロまたはC₁ - 3ハロアルキルであり；

R⁵は、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、-CO₂R^a、-OC(=O)R

50

^a、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C_{1-3} ハロアルキルであり；
 R^6 は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルであり；または、 R^6 は、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含む C_{1-3} アルキルであり；および、
 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルである。

上記の定義において、1つの基の中に R^a が2回示される場合、それぞれ別々に可能なものから選択することができる。

【0012】

これら化合物は、 $-$ エストロゲン受容体に関連する病状を治療するのに有用であり、より特定には、アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎、および、前立腺ガンを治療するのに有用である。

【0013】

他の形態において、本発明は、 $-$ エストロゲン受容体に関連する病状の治療のための（予防を含む）薬剤の製造、より特定には、アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎、および、前立腺ガンを治療する薬剤の製造のための、式（I）で示される化合物またはその製薬上許容できる塩の使用を提供する。
 さらなる形態において、本発明は、 $-$ エストロゲン受容体に関連する病状を治療する方法、より特定には、アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎、および、前立腺ガンを治療する方法を提供する。

【0014】

一実施形態において、 R^1 は、 C_{1-8} アルキル、フェニル、ベンジル、または、5または6員環の複素環であり、該複素環は、それぞれ独立してO、NおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、加えて、0または1個のオキソ基、および、0または1個の融合ベンゾ環を有し、ここで、該 C_{1-8} アルキル、フェニル、ベンジルまたは複素環は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルから選択される0、1、2または3個の置換基で置換される。

【0015】

他の実施形態において、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルであり；または、 R^3 は、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含む C_{1-3} アルキルである。

【0016】

他の実施形態において、 R^4 は、 $-R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)$

) R^a 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C_{1-3} ハロアルキルである。

他の実施形態において、 R^5 は、 $-SR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-CO_2 R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C_{1-3} ハロアルキルである。

【0017】

他の実施形態において、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-CO_2 R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルであり；または、 R^6 は、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-CO_2 R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、ハロゲン、シアノおよびニトロから選択される1または2個の置換基を含む C_{1-3} アルキルである。

10

【0018】

他の実施形態において、 R^1 は、フェニルまたはベンジルであり、ここで、当該フェニルまたはベンジルは、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-CO_2 R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルから選択される0、1、2または3個の置換基で置換される。より特定の実施形態において、 R^1 は、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-CO_2 R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロおよび C_{1-3} ハロアルキルから選択される0、1または2個の置換基で置換される4-ヒドロキシフェニルである。

20

【0019】

一つの形態において、 X は S である。他の形態において、 X は O である。
 R^1 は、上記で定義された非置換または置換された5または6員環の複素環であり、例えば、当該5または6員環は、チオフェン、フラン、ピロリジノン、ピリジン、インダゾールまたはチアゾリジノンであり得る。好ましい形態において、 R^1 は、上記で定義された非置換または置換フェニルである。 R^1 が置換フェニルである場合の例としては、ヒドロキシフェニル（例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは3-ヒドロキシフェニル）、 C_{1-4} アルコキシフェニル（例えば、4-メトキシフェニルまたは3-メトキシフェニル）、ハロフェニル（例えば、プロモフェニル、例えば2-プロモフェニル、または、クロロフェニル、例えば2-クロロフェニル）、 C_{1-4} アルキルフェニル（例えば、メチルフェニル、例えば2-メチルフェニル、または、3-メチルフェニル、または、エチルフェニル、例えば2-エチルフェニル、または、プロピルフェニル、例えば2-イソプロピルフェニル）、シアノフェニル（例えば、2-シアノフェニル）、または、トリフルオロメチルフェニル（例えば、4-トリフルオロメチルフェニル）が挙げられる。
 特に、 R^1 は、ヒドロキシフェニルである。

30

40

【0020】

特定の形態において、 R^3 は、ハロ、シアノ、カルバモイルまたは C_{1-6} アルキルであり、より特定には、ハロ（例えば、クロロまたはプロモ）、シアノ、または、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である。他の特定の形態において、 R^3 は水素である。

特定の形態において、 R^4 は、ハロ（例えば、クロロまたはプロモ）、ヒドロキシ、または、 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）であり、より特定には、 R

50

⁴ は、ヒドロキシまたはメトキシ、例えばヒドロキシである。他の特定の形態において、 R^3 は水素である。

特定の形態において、 R^5 は、ハロ（例えば、クロロまたはブロモ）、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）であり、より特定には、 R^5 は、ヒドロキシまたはメトキシ、例えば、ヒドロキシである。他の特定の形態において、 R^5 は水素である。

【0021】

特定の形態において、 R^6 は、ハロ（例えば、クロロまたはブロモ）、 C_{1-4} アルキル（例えばメチルまたはエチル）、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、シアノ、ハロメチル（例えば、ブロモメチル）、シアノ C_{1-4} アルキル（例えば、シアノメチル）、カルバモイル、メチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイルである。他の特定の形態において、 R^6 は水素である。一実施形態において、 R^6 は、ハロ、シアノ、または、 C_{1-6} アルキルである。

10

【0022】

好ましいベンゾオキサゾールとしては、 R^1 が、4 - ヒドロキシフェニルまたは3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルであり、 R^3 が、クロロまたはブロモであり、 R^5 が、ヒドロキシであり、 R^4 および R^6 がいずれも水素であるベンゾオキサゾールである。

好ましいベンズチアゾールとしては、 R^1 が、4 - ヒドロキシフェニルであり、 R^6 が、シアノまたはカルボキシであり、 R^4 が、ヒドロキシであり、 R^3 および R^5 がいずれも水素であるベンズチアゾールである。

20

【0023】

式 (I) に含まれる化合物は、以下の文献、*J. Med. Chem.*, 37 (1997) pages 1689 - 1695; *British Journal of Cancer*, 77 (1998) pages 745 - 752; *Chem. Pharm. Bull.*, 40 (1995) pages 2387 - 2390; EP 483502、米国特許第5216110号、および、日本国特許第2306916号で開示されている。

【0024】

他の形態において、本発明は、式 (I) で示される化合物およびその製薬上許容できる塩を提供するが、ただしこの化合物が遊離塩基形態である場合；

30

X が S であり、および：

a) R^1 は、4 - メトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4 - メチル、4, 6 - ジメトキシ、5 - メトキシ、5, 6 - ジメトキシ、6 - メトキシ、6 - クロロまたは7 - メトキシでは置換されない；

b) R^1 は、3 - メトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、6 - メトキシでは置換されない；

c) R^1 は、3, 4 - ジメトキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6 - メトキシ、4, 6 - ジメトキシまたは5, 6 - ジメトキシでは置換されない；

【0025】

d) R^1 は、フェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、4 - メトキシ、5, 6 - ジメトキシ、6 - ヒドロキシまたは6 - メトキシでは置換されない；

40

e) R^1 は、4 - ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではなく、4, 6 - ジヒドロキシ、5 - ヒドロキシ、5, 6 - ジヒドロキシまたは6 - ヒドロキシでは置換されない；

f) R^1 は、3, 4 - ジヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6 - ヒドロキシ、4, 6 - ジヒドロキシまたは5, 6 - ジヒドロキシでは置換されない；

【0026】

g) R^1 は、2 - ヒドロキシフェニルまたは3 - ヒドロキシフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は、6 - ヒドロキシでは置換されない；

h) R^1 は、4 - メチルフェニルであり、ベンズチアゾールのベンゼン環は非置換ではな

50

く、4 -、5 - もしくは6 - フルオロ、4 -、6 - もしくは7 - メトキシ、5 - クロロ、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ヒドロキシ、4 -、5 -、6 - もしくは7 - アセトキシまたは6 - ニトロでは置換されない；

i) R¹ は、3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニルであり、ベンズトリアゾールのベンゼン環は、4 - または5 - ヒドロキシでは置換されない；

【0027】

ならびに、XがSである場合、R¹ は、4 - アミノフェニル、4 - アミノ - 3 - メチルフェニルまたは4 - アミノ - 3 - ハロフェニルではなく、ならびに、XがSまたはOである場合、R¹ は、4 - クロロ - または4 - フルオロフェニルではなく、その際ベンズチアゾールのベンゼン環が、5 - ヒドロキシまたは5 - メルカプトで置換される。

10

【0028】

本発明の化合物の特定の実施形態、特定の形態および好ましい特徴は、 - エストロゲン受容体に関連する病状を治療するのに用いられる化合物に関して上述したとおりである。

【0029】

特に有用な化合物は、上記実施形態のいずれかであり、かつ、式：

$$(K_{iA} / K_{iA'}) / (K_{iE} / K_{iE'}) > 100$$

を満たし、ここで式中、

K_{iA} は、ER - のアゴニストに関するK_i 値であり；

K_{iA'} は、ER - のアゴニストに関するK_i 値であり；

K_{iE} は、ER - のエストロゲンに関するK_i 値であり；および、

K_{iE'} は、ER - のエストロゲンに関するK_i 値である。

20

【0030】

本発明の他の形態は、アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎または前立腺ガンの治療または予防のための薬剤を製造するため、上記化合物の実施形態のいずれか一つを使用することである。

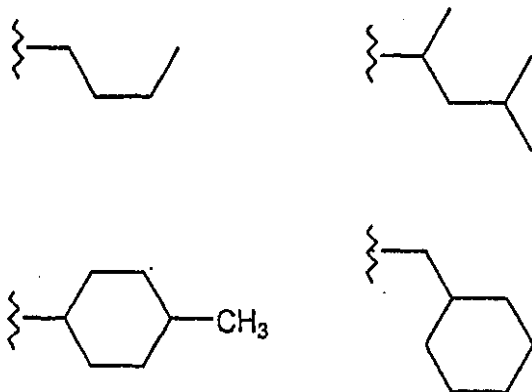
本発明の他の形態は、アルツハイマー病、不安障害、抑うつ障害（分娩後および閉経後のうつを含む）、骨粗鬆症、心臓血管疾患、リウマチ様関節炎または前立腺ガンの治療または予防において、上記化合物の実施形態のいずれか一つを使用することである。

【0031】

C_{y-z} アルキルは、特に他の規定がない限り、最低Y個の総炭素原子～最高Z個の総炭素原子を含むアルキル鎖を意味する。これらアルキル鎖は、分岐もしくは非分岐、環式、非環式、または、環式と非環式との組み合わせのいずれでもよい。また、これらアルキル鎖としては、飽和および不飽和アルキル、例えばエチニルおよびプロペニルも挙げられる。例えば、「C₄₋₇ アルキル」という概要に、以下の置換基が含まれ得る：

30

【化10】



40

【0032】

用語「オキソ」は、二重結合の酸素 (= O) を意味する。

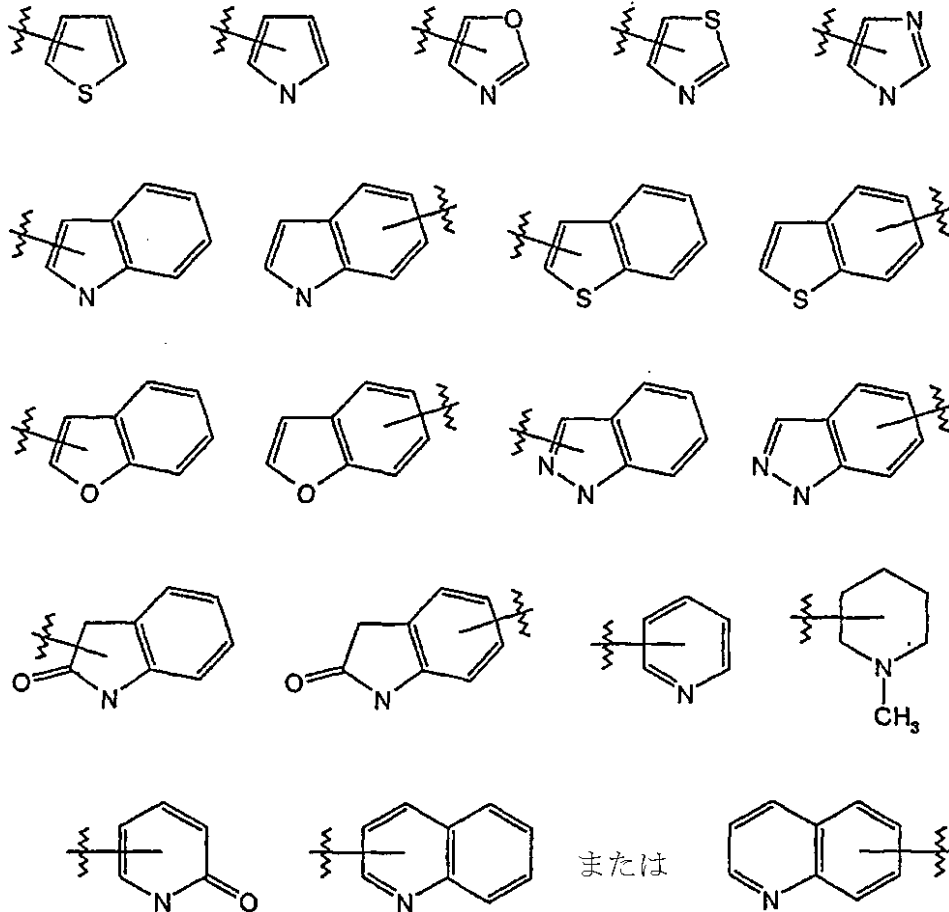
本発明の化合物は、複素環式の置換基を含んでよく、当該複素環式の置換基は、それぞれ

50

独立してO、NおよびSから選択された1、2または3個のヘテロ原子を含み、加えて、0または1個のオキソ基、および、0または1個の融合ベンゾ環を有する5または6員環の複素環である。このような複素環の特定の例を含む包括的なリストを以下に示す：

【0033】

【化11】



10

20

30

式中、交叉する線で示した結合は、複素環が、複素環またはベンゾ環のいずれかにある任意の可能な位置に結合し得る、ということを示す。

【0034】

本発明の化合物のいくつかは、様々な無機および有機酸ならびに塩基と塩を形成することができ、このような塩も本発明の範囲内である。このような酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミド酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩（p-トルエンスルホン酸塩）、および、ウンデカン酸塩が挙げられる。塩基の塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩基との塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン、ならびに、アミノ酸との塩、例えばアルギニン、リシン、オルニチン、な

40

50

どが挙げられる。また、塩基性窒素含有基は、以下のような試薬 (agent) で、四級化 (quaternized) することができる：低級アルキルハロゲン化物、例えばハロゲン化メチル、ハロゲン化エチル、ハロゲン化プロピル、および、ハロゲン化ブチル；ジメチル、ジエチル、ジブチルなどのジアルキル硫酸塩；ジアミル硫酸塩；長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチル、および、ステアリルハロゲン化物；アラキルハロゲン化物、例えば臭化ベンジルなど。非毒性の生理的に許容できる塩が好ましいが、例えば生成物を単離または精製する場合においてはその他の塩も有用である。

【0035】

当該塩は、従来の方法で形成することができ、例えば、溶媒または媒体中で（この場合、塩は不溶性である）もしくは水などの溶媒中で（この溶媒は減圧下で除去される）、生成物の遊離塩基形態と1またはそれ以上の等価の適切な酸とを反応させることにより、または、凍結乾燥することにより、または、適切なイオン交換樹脂上で、既存の塩のアニオンを他のアニオンで交換すること、によって塩を形成することができる。

10

【0036】

エストロゲン受容体の結合測定

蛍光偏光法によるエストロゲン受容体 (ERFP) 結合分析の方法の概略

蛍光偏光法 (FP) 技術を利用する、均一な混合・測定エストロゲン受容体 (ER) 結合分析は、エストロゲン受容体に対する親和性を有する化合物を同定することに用いられる。パンベラ社 (PanVera, Madison, WI) から購入した分析試薬は、精製ヒト組換えER、ヒト組換えER、ES2スクリーニング緩衝液 (100 mMリン酸カリウム、pH 7.4、100 µg/mLのウシグロブリン)、およびFluormone (登録商標) ES2を含む。Fluormone (登録商標) ES2は、この製剤の工業所有権はパンベラ社が持っているが、これは、フルオレセインで標識されたエストロゲン様分子であり、ERおよびERとほぼ等しい親和性を示す。

20

【0037】

競合結合実験に関して、TECAN社製のGenosys用に、試験化合物の希釈物を、0.2% DMSOを含むES2スクリーニング緩衝液で、2×最終分析濃度に調製し、1ウェルあたり25 µLの化合物を、コースター社製の黒い1/2体積の96ウェルプレートに分配した。次に、ロット固有のKd測定に応じて、10~40 nMのERまたは10~40 nMのERおよび1 nMのFluormone ES2を、50 µL/ウェルの最終分析体積で、これらのプレートに加える。プレートを穏やかに少なくとも5分間振盪して混合し、平衡状態になるまで少なくとも1時間45分インキュベートする。(反応混合物は最大5時間安定である)。遠心分離して気泡を除去した後、プレートを、以下の設定で、クライテリオンソフトウェア (Criterion software) を備えたLJL AnalystまたはAcquestで読み取る：蛍光偏光法モード；励起側における静的な偏光板 (Static Polarizer)；発光側における動的偏光板 (Dynamic Polarizer)；励起 = 485 + / - 10 nm；発光 = 520 + / - 12.5 nm。

30

【0038】

偏光蛍光強度値を回収し、その後、電子的にミリ偏光 (millipolarization) (mp) 値に変換する。エクセルおよび/またはプリズムソフトウェアを用いたデータ縮約および正規化の後、様々な試験濃度での% Ctrl値を用いて、4つのパラメーターのロジスティック方程式の非線形回帰分析により、IC₅₀値を得る。

40

この分析において、リガンドの減少 (depletion) が考察対象であるため (当該分析において、投入されたES2の~40~60%が結合する)、より慣例的に用いられるCheng-Prusoffの式よりむしろ、Kenakinの式 (以下の文献に概要が述べられている) を適用することにより、IC₅₀値をKi値に変換する。

参考文献: Bolger et al., Rapid Screening of Environmental Chemicals for Estrogen Receptor Binding Capacity, Environmental Health Pers

50

pectives : 106 (1998), 1-7.

【0039】

ER転写活性に関する細胞に基づく分析：

ERは、エストロゲン応答性エレメント(ERE)と呼ばれるコンセンサスDNA配列における遺伝子のプロモーター領域に結合するリガンド依存性の転写因子である。一時的にERおよびレポータープラスミドをトランスフェクトした細胞を薬剤に晒し、エストロゲン応答性エレメントの制御下でプラスミドから発現されたレポーター酵素活性の量を測定することによって、薬剤のERアゴニストまたはアンタゴニスト活性を測定し、。以下の方法に従ってこれら実験を行った。

【0040】

プラスミド：

エストロゲン受容体 (ER、GenBankの登録番号#M12674)、および、 (ER、GenBank #X99101)を発現ベクターpSG5(ストラタジーン社製)およびpcDNA3.1にクローニングした。ピテロゲニン遺伝子エストロゲン応答エレメント(vitERE)の三量体をオリゴヌクレオチドとして合成し、pERE3galという名称の構造物中の - グロピンを基礎とするプロモーターに付着させた。この応答エレメントおよびプロモーターを、エンドヌクレアーゼSpeI(クレノー断片で充填)およびHindIIIで消化することによってpERE3galから除去した。この平滑/HindIII断片を、 - ガラクトシダーゼ(- gal)エンハンサーレポータープラスミド(pBGALenh、ストラタジーン社製)にクローニングした。 ERおよび ERプラスミドを、エンドフリーマキシキット(Endo Free Maxi Kit)(キアゲン社製)を用いて精製し、DNA濃度および純度(A260/280比)を分光光度分析により(ファルマシア社製)測定した。A260/280比が1.8であり、濃度が>1μg/μLであるDNAだけをトランスフェクションに用いた。

【0041】

ピテロゲニン応答エレメント配列：

【化12】

CTAGTCTCGAGAGGTCACTGTGACCTAGATCTAGGTCACTGTGACCTAGATCTA
GGTCACTGTGACCTAC

= *SpeI* のオーバーハング

= *XhoI* 部位

= *AflIII* オーバーハング

= ERE コンセンサス

= スペーサー *BglII*

【0042】

細胞：

全てのトランスフェクションを、293細胞(ヒト胎児性腎臓細胞 ATCC # CRL - 1573)で行う。10% FBS、グルタミン、ピルビン酸ナトリウムおよびペニシリン/ストレプトマイシンを補ったDMEMで細胞を培養する。細胞を80%の集団(confluency)になるまで培養し、1:10または1:20に分配する。

【0043】

トランスフェクション：

1. 前の晩に、293T細胞を、1プレートあたり500万個の細胞数で、フェノールレッド非含有DMEM(メディアテック 17-205-CV)10% FBS(チャコール

10

20

30

40

50

処理済) (バイオセル、#6201-31) (サプリメントを含む) 中、コラーゲン I の 150 mm プレートに分配する (バイオコート、ベクトン・ディッキンソン社製、#354551)。

2. 次の日、トランスフェクションの1時間前に、培地を、新鮮なフェノールレッド非含有 DMEM 10% FBS (チャコール処理済) およびサプリメントで交換する。

3. プロメガ社製のプロフェクションキット (#E1200) を用いてトランスフェクションを行う (このキットはリン酸カルシウム仲介トランスフェクションに基づく)。試薬を以下の順番で滅菌ポリスチレンチューブに加える:

【0044】

溶液 A

20 μ g の ER または (pcDNA3.1 中)

50 μ g のレポーター (pERE3 Gal)

1.5 mL の滅菌水

186 μ L の CaCl₂

* 穏やかに混合する。

溶液 B

1.5 mL の 2x HBSS。

【0045】

4. 低く設定されたボルテックスを用いて、溶液 A を溶液 B に滴下して加える。得られた溶液の色は乳白色になるはずである。このようになるまで徹底的に混合することが重要である。溶液を30分間放置する。細胞に加える前にボルテックス処理する。

5. その混合物を、150 mm プレートに滴下して加える。プレートを前後左右に穏やかに揺らしてよく混合する。1時間後、20倍の倍率で細胞を観察し、非常に微細な沈殿が細胞表面とその上に浮いているのがわかるはずである。これが観察されない場合、トランスフェクションがうまくいっていない可能性がある。18~20時間インキュベートする。

【0046】

受容体への刺激:

6. トランスフェクションの次の日、1 mM の EGTA (pH = 7.6) を含む Ca²⁺・Mg²⁺ 非含有 PBS で細胞を2回洗浄する。細胞を、4 mL のトリプシン (0.25%) - EDTA で5分間トリプシン処理する。6 mL の DMEM (フェノールレッド非含有) + 10% FBS (チャコール処理済) で、トリプシンを中和する。細胞を1000xg、5分間でペレット化する。細胞のペレットを、グルタミンおよび Penn/Strep を添加した10 mL の DMEM (フェノールレッド非含有) + 2% FBS (チャコール処理済) に再懸濁し、細胞を数える。追加の培地を加えて、細胞密度を500,000細胞/mL に希釈する。

【0047】

7. 1 ウェルあたり50 μ l の細胞 (= 25,000細胞/ウェル) で、マルチチャンネルピペッターを用いて、細胞を96ウェル培養皿 (バイオコート BD #354407) に播種する。プレートを約2~4時間インキュベートし、細胞を付着させる。

【0048】

8. 100% DMSO 中で4 mM 濃度に化合物を調製し、次に、培地 (サプリメント含有、血清非含有) に希釈する。最初の2種の希釈を、DMSO を含まない培地で行い、次に、残りの希釈を0.5% DMSO を加えた培地で行い、媒介物を一定に保つ。最大コントロールは10 nM の α -エストラジオールであり、バックグラウンドコントロールは0.5% DMSO である。化合物は、通常、10 μ M ~ 1 nM の範囲で試験され、試験される濃度を2倍に調製する。化合物を、1ウェルあたり50 μ l で細胞プレートに加える。全ての化合物を、シングルポーク (single poke) に対して n = 4 ウェル、および、9-pt 曲線に対して n = 2 で、試験する。

9. 化合物と共に、細胞を37°C で一晩インキュベートする。

10

20

30

40

50

【0049】

レポーター分析：

1. 刺激の18～24時間後、100 μ lの7% CPRGカクテルを各ウェルに加え、プレートを37℃でほぼ30分間～2時間インキュベートするか、または、ODが1.0～2.0になるまでインキュベートする。CPRG (Roche 0884308) は、 β -Galにより開裂するため、鮮紅色になる。

2. プレートを、570nmで分光光度プレートリーダー (Spectramax、モレキュラーデバイス社製) で読み取り、未処理の吸光度を得る。

データを集め、XLFitまたはGraphPad Prismを用いてエクセルにより解釈し、濃度-応答曲線に適合させる。EC₅₀は、化合物に対して、適合させた最大値の50%が達成された時点の濃度として定義される。 10

【0050】

10 \times Z緩衝液

リン酸ナトリウム (二塩基)	1.7 g	600 mM
リン酸ナトリウム (一塩基)	0.96 g	400 mM
塩化カリウム	149 mg	100 mM
1モル濃度のストックの硫酸マグネシウム	0.2 mL	100 mM
BME	0.78 mL	500 mM

脱イオン水で最終体積を20 mLにする

【0051】

7% CPRGカクテル50 mLの場合：

50 mLのCPRGの3.5 mLを加える、

3.5 mLの10 \times Z緩衝液を加える、

1 mLの10% SDSを加える、

DI水で50 mLにする。

【0052】

代表的な結果：

ERアゴニスト17 β -エストラジオール (E)、および、ERアンタゴニストICI 182,780 (A) に関して得られた代表的な濃度-応答曲線を示す吸光度の値が ERまたはERのいずれかでトランスフェクトされた細胞に対してプロットされ、図1～3に示される。 30

【0053】

投与および使用

本発明の化合物は、ER α よりER β に対して高い選択性を有することが示され、望ましくない子宮への作用を起こすことなく、ER β にアゴニスト活性を有する可能性がある。従って、これら化合物およびそれを含む組成物は、ER β に関連する様々なCNS病、例えば、アルツハイマー病の治療において治療剤として用いることができる。

また、本発明は、有効量の本発明の化合物を含む組成物を提供し、当該組成物は、それらの非毒性の付加塩、アミドおよびエステルを含み、上述の治療上の利点を提供するのに役立つ可能性がある。また、このような組成物は、生理的に許容できる液体、ゲルまたは固体希釈剤、アジュバントおよび賦形剤と共に提供することもできる。本発明の化合物はまた、上記適用またはその他の適用に関する治療剤として用いられることが知られている他の化合物と併用して用いることもできる。 40

【0054】

これら化合物および組成物は、資格を有する健康管理の専門家により、他の治療剤と同様の方法で、ヒトに投与することができ、加えて、例えば家畜を用いた獣医学的用途のため、他の動物にも投与できる。典型的には、このような組成物は、液状溶液または懸濁液の注入物質として調製することができ、さらに、注入前に、液体へ溶解または懸濁するのに適した固体形状も調製することができる。また、本製剤は、乳化されてもよい。本活性成 50

分は、多くの場合、希釈剤または賦形剤と共に混合され、これらは生理的に許容可能であり、本活性成分に適合するものである。適切な希釈剤および賦形剤としては、例えば、水、生理的食塩水、デキストロース、グリセロールなど、およびそれらの組み合わせが挙げられる。加えて、必要に応じて、本組成物は、少量の助剤物質、例えば潤滑剤または乳化剤、安定剤またはpH緩衝剤などを含んでよい。

【0055】

本組成物は、通常、例えば、皮下または静脈内のいずれかに注入することにより、非経口的に投与される。他の投与様式に適したさらなる製剤としては、坐剤、鼻腔内用エアロゾル、場合によっては、口用製剤が挙げられる。坐剤に関しては、従来の結合剤および賦形剤としては、例えば、ポリアルキレングリコールまたはトリグリセリドが挙げられ、この

10

ような坐剤は、本活性成分を含む混合物から形成することができる。口用製剤は、例えば、医薬グレードのマンニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、炭酸マグネシウムなどの、通常使用される賦形剤を含む。これら組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル、持続放出性製剤または粉末の形態をとる。

ER - 活性を示す本発明の化合物に加えて、本発明の化合物はまた、このような有用な化合物の合成における中間体として用いることができる。

【0056】

合成

本発明の範囲内の化合物は、当業界周知の方法で化学合成することができる。以下の例において一般的な合成スキームを示すつもりであり、当該スキームは、様々な市販の出発原料を用いることによって多くの異なる改変種を生成するのに用いることができる。これらの例は、本発明の範囲内の化合物のいくつかをどのように生成するかに関する指針を単に示すものであり、本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

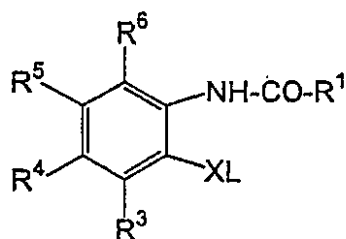
20

【0057】

他の観点において、本発明は、式(I)で示される化合物およびその製薬上許容できる塩の調製方法を提供し、当該方法は、

a) 式：

【化13】



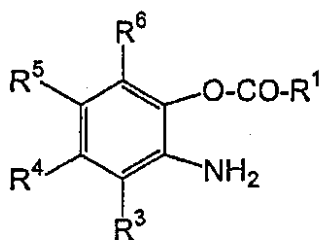
30

(式中、X、R¹、R³ ~ R⁶ は、上記で定義されたとおりであり、Lは、水素または脱離基である)で示される化合物を環化すること；または、

b) XがOである化合物を調製するために、式：

40

【化14】



(式中、R¹、R³ ~ R⁶ は、上記で定義されたとおりである)で示される化合物を環化

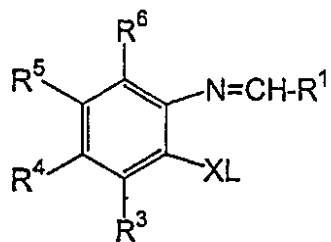
50

すること；または、

【0058】

c) 式：

【化15】

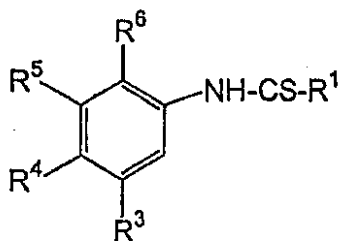


10

(式中、X、R¹、R³～R⁶は、上記で定義されたとおりであり、Lは、水素または脱離基である)で示される化合物を環化すること；または、

d) XがSである化合物を調製するために、式：

【化16】



20

(式中、R¹、R³～R⁶は、上記で定義されたとおりである)で示される化合物を環化すること

を含み、その後、必要に応じて：

i) 製薬上許容できる塩を形成すること、

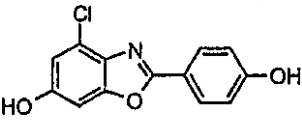
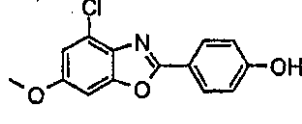
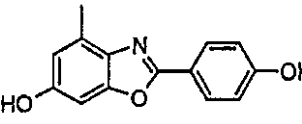
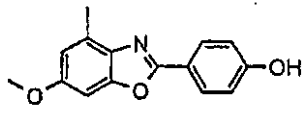
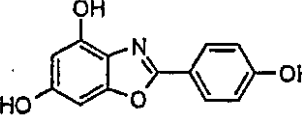
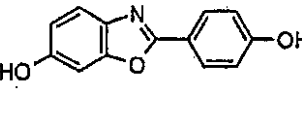
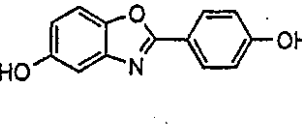
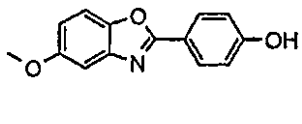
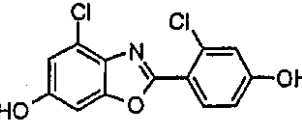
ii) 式(I)で示される化合物を他の式(I)で示される化合物に変換すること、を含む。

30

【0059】

【実施例】

【表1】

実施例	構造	合成方法	HPLC (分)	MS (MH ⁺)
1		A, B, C	1.99	262
2		A, B		276
3		B, C		242
4		B		256
5				244
6		B		228
7		B, C		226 (M-H)
8		B		242
9		D, E, F, G, H, I	2.32	296

10

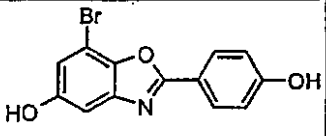
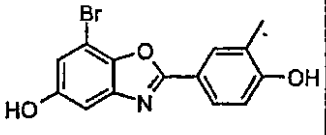
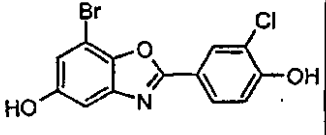
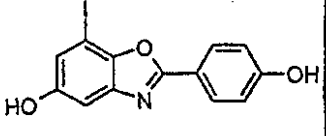
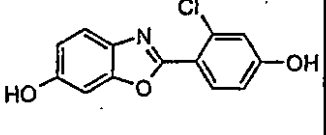
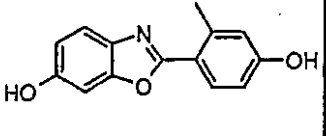
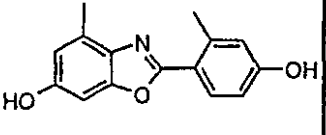
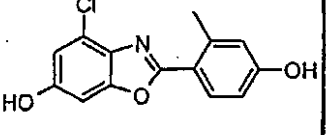
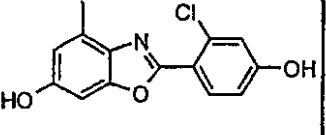
20

30

40

【 0 0 6 0 】

【 表 2 】

実施例	構造	合成方法	HPLC (分)	MS (MH ⁺)
10		F, G, H, I, J	2.29	308
11		F, G, H, I, J	2.18	321
12		F, G, H, I, J	2.30	341
13		F, G, H, I, J, K	2.26	354
14		D, E, G, H, I	2.07	262
15		G, H, I	2.03	242
16		Ref. 1, F, G, H, I	2.25	256
17		Ref. 1, F, G, H, I	2.36	276
18		Ref. 1, D, E, F, G, H, I	2.02	276

10

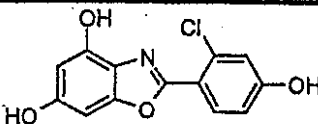
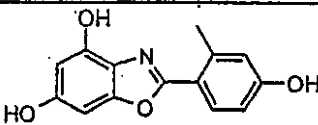
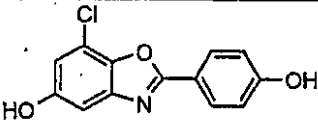
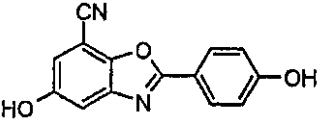
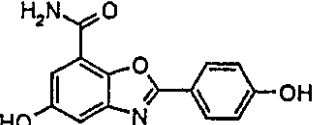
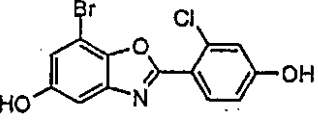
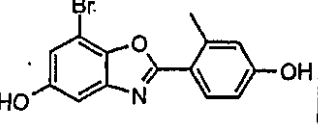
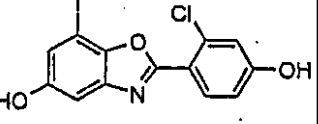
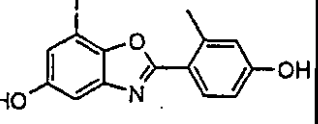
20

30

40

【 0 0 6 1 】

【 表 3 】

実施例	構造	合成方法	HPLC (分)	MS (MH ⁺)
19		D, E, F, G, H, I	2.17	278
20		F, G, H, I	1.82	258
21		J, F, G, H, K, L, I	2.89	290
22		J, F, G, H, M, I	2.53	2.06
23		J, F, G, H, I, N	2.04	271
24		D, E, J, F, G, H, I	2.30	341
25		J, F, G, H, I	2.32	322
26		D, E, J, F, G, H, K, I	2.24	388
27		J, F, G, H, K, I	2.22	368

10

20

30

40

【 0 0 6 2 】

【 表 4 】

実施例	構造	合成方法	HPLC (分)	MS (MH ⁺)
28		D, E, J, F, G, H, I, M	2.05	287
29		J, F, G, H, K, I, M	2.02	267
30		D, E, J, F, G, H, I, O	1.92	278
31		P, F, G, H, I	2.18	308
32		Q, R, I	1.20	237
33		C	2.44	290.3, 292.3
34		J, F, Q, R, I	2.69	359
35		B	1.80	252.4

10

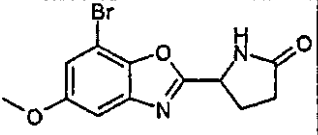
20

30

【 0 0 6 3 】

【 表 5 】

40

実施例	構造	合成方法	HPLC (分)	MS (MH ⁺)
36			1.84	352.2, 354 (90%) (MH ⁺ + CH ₃ CN); 311.2, 313 (20%) (MH ⁺)

10

【 0 0 6 4 】

本発明の代表的な化合物の生物学的データ：

【 表 6 】

実施例	FP β -ER K_i (nM)	FP α -ER K_i (nM)	FP 選択性
1	1.7	18	10
3	4.8	121	25
5	290	1000	3
7	5.8	82	14
8	148	477	3
10	0.38	5.6	15
12	1.8	54	30
22	1.2	14	12
23	646	2200	3

10

実施例	ERE β -ER EC ₅₀ (nM)	ERE β -ER 最高値	ERE α -ER EC ₅₀ (nM)	ERE α -ER 最高値	ERE 選択性
1	1.2	98	61	103	52
3	23	89	497	102	22
5	1000	98	1000	102	1.8
7	1.4	95	25	116	18
8					
10	0.017	103	6.0	109	363
12	0.5	81	76	37	153
22	0.616	98	6.4	83	10
23	298	86	1000	78	14

20

30

【0065】

化学合成

用いられたHPLC条件は、特に規定されない限り以下の通りとした：HPLCは2.1 × 50 mmのC₈ 5 μ mのZorbax Stablebondカラム；流速は1.4 mL / 分、直線的な勾配は4.0分にわたり15% B ~ 90% B；A = 水、0.05% TFA；B = 90% アセトニトリル、10% 水、0.05% TFA、UV検出は254 nmまたはDAD、および、陽イオン化マススペクトロメトリー検出。

40

TFA：トリフルオロ酢酸

DMSO：ジメチルスルホキシド

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル (diethyl azodicarboxylate)

PPh₃：トリフェニルホスフィン

EDTA：エチレンジアミンテトラ酢酸

BBr₃：三臭化ホウ素

【0066】

実施例1：4-クロロ-6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾオキサゾール

50

1) 合成方法 A : 2 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - メトキシフェノールの合成

3 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール [1] (4 5 0 m g)、および、塩化スズ (I I) 2 水和物 (2 g , 4 当量) の酢酸エチル (3 0 m L) 溶液を還流下で 4 時間熱した。その混合物を冷却し、酢酸エチルとフッ化カリウム水溶液とで希釈した。その混合物をセライトでろ過した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、表題の化合物 (2 8 0 m g) を淡色の固体として得た。NMR (DMSO - d₆) : 9 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 3 3 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) , 6 . 3 0 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) , 4 . 1 9 (m , 2 H) , 3 . 6 0 (s , 3 H) 。

参考文献 1 : H o d g s o n , W i g n a l l , J . C h e m . S o c . , 1 9 2 8 , 3 3 0 。無水酢酸中、1 0 未満で濃硝酸を用いてニトロ化することにより、1 - クロロ - 3 , 5 - ジメトキシベンゼンから調製し、1 - クロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンゼンを得て、続いて、ジクロロメタン中、- 7 8 ~ 0 で、三臭化ホウ素 (1 当量) と反応させた。

【 0 0 6 7 】

2) 合成方法 B : 4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メトキシベンゾオキサゾールの合成 (実施例 2)

2 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - メトキシフェノール (2 7 0 m g) と、エチル 4 - ヒドロキシベンズイミデートヒドロクロリド (3 7 6 m g , 1 . 2 当量) との、無水エタノール (5 m L) の溶液を還流下で 4 時間熱した。その混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水で分離させた。その有機層を MgSO₄ 上で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残留物をメタノールで粉碎し、表題の化合物 (1 3 0 m g) を、明るいオレンジ色の固体として得た。NMR (DMSO - d₆) : 1 0 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z) , 7 . 3 9 (d , 1 H , J = 2 . 1 H z) , 7 . 1 0 (d , 1 H , J = 2 . 1 H z) , 6 . 9 6 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z) , 3 . 8 5 (s , 3 H) ; M S : 2 7 6 (M H ⁺) 。

【 0 0 6 8 】

3) 合成方法 C ; 4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) ベンゾオキサゾールの合成

- 7 8 に冷却した 4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メトキシベンゾオキサゾール (2 4 0 m g) のジクロロメタン (5 m L) 懸濁液に、三臭化ホウ素 (5 m L , 1 M ジクロロメタン溶液、5 . 7 当量) を加えた。その混合物を - 7 8 で 1 0 分間攪拌し、室温に温め、3 時間攪拌した。その混合物を氷 / 水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。シリカゲルカラムを用いたクロマトグラフィー (溶離液 : アセトン - ジクロロメタン、勾配 0 : 1 0 0 ~ 5 : 9 5) と、ジクロロメタン中で得られた固体を粉碎することにより、表題の化合物 (5 3 m g) を、固体として得た。NMR (DMSO - d₆) : 1 0 . 3 1 (s , 1 H) , 1 0 . 1 7 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 6 . 8 7 (s , 1 H) ; M S : 2 6 2 (M H ⁺) ; H P L C t_R : 1 . 9 9 分。

【 0 0 6 9 】

実施例 3 : 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルベンゾオキサゾール

1) 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルベンゾオキサゾールの合成 (実施例 4)

合成方法 B に従って、2 - アミノ - 5 - メトキシ - 3 - メチルフェノール [2] (4 4 0 m g) から、表題の化合物 (3 4 0 m g) を、明るいオレンジ色の固体として得た。MS : 2 5 6 (M H ⁺) 。

参考文献 2 : M u s s o H ; B e e c k e n H , C h e m . B e r . 1 9 6 1 , 9 4 , 5 8 5 ; 参考文献 1 と同様にして、ニトロ化と、3 - メトキシの B B r₃ での単一脱保護 (m o n o d e p r o t e c t i o n) とにより、3 , 5 - ジメトキシトルエン

から製造し、続いて、チャコールに担持させたパラジウムを用いて水素添加することによって、ニトロ基をアミノに還元した。

【0070】

2) 合成方法Cに従って、上記化合物(220mg)を、6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルベンゾオキサゾール(112mg)に変換し、明るいピンク色がかった粉末を得た。NMR(DMSO-d₆): 10.14(s, 1H), 9.58(s, 1H), 7.94(d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.92(d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.84(s, 1H), 6.63(s, 1H), 2.46(s, 3H); MS: 242(MH⁺)。 10

【0071】

実施例5: 4,6-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾオキサゾール 1-ニトロ-2,4,6-トリヒドロキシベンゼン(1g)と、チャコールに担持させた10%パラジウム(200mg)と、無水エタノール(10mL)との混合物を、50PSIの水素雰囲気下で、室温で18時間攪拌した。その固体を迅速にろ過した。得られたろ過物に、エチル4-ヒドロキシベンズイミデートヒドロクロリド(1.17g)を加えた。その混合物を、窒素下に、還流下で5時間熱し、冷却し、酢酸エチルおよび水で分離した。その有機層を水とブラインとで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー(溶離液: アセトン-ジクロロメタン、勾配10:90~20:80)と、得られた固体をエーテルで粉砕することにより、表題の化合物(28mg)を、明るいピンク色がかった固体として得た。NMR(DMSO-d₆): 10.15(m, 2H), 9.53(s, 1H), 7.91(d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.92(d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.48(d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.26(d, 1H, J = 1.5 Hz); MS: 244(MH⁺)。 20

【0072】

実施例6: 6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾオキサゾール ピリジン(300μL)を加えたこと以外は合成方法Bに従って、4-アミノレソルシノールヒドロクロリド(435mg)と、エチル4-ヒドロキシベンズイミデートヒドロクロリドとから、表題の化合物(432mg)を灰白色の固体として得た。その反応の過程は、以下のように改変された: その反応が完了した後、その混合物をエーテルと水とで希釈し、ろ過した。その固体を水とエーテルとで洗浄し、高真空下で乾燥した。NMR(DMSO-d₆): 10.23(s br, 1H), 9.76(s br, 1H), 7.95(d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.50(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.05(d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.94(d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.81(dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz); MS: 228(MH⁺)。 30

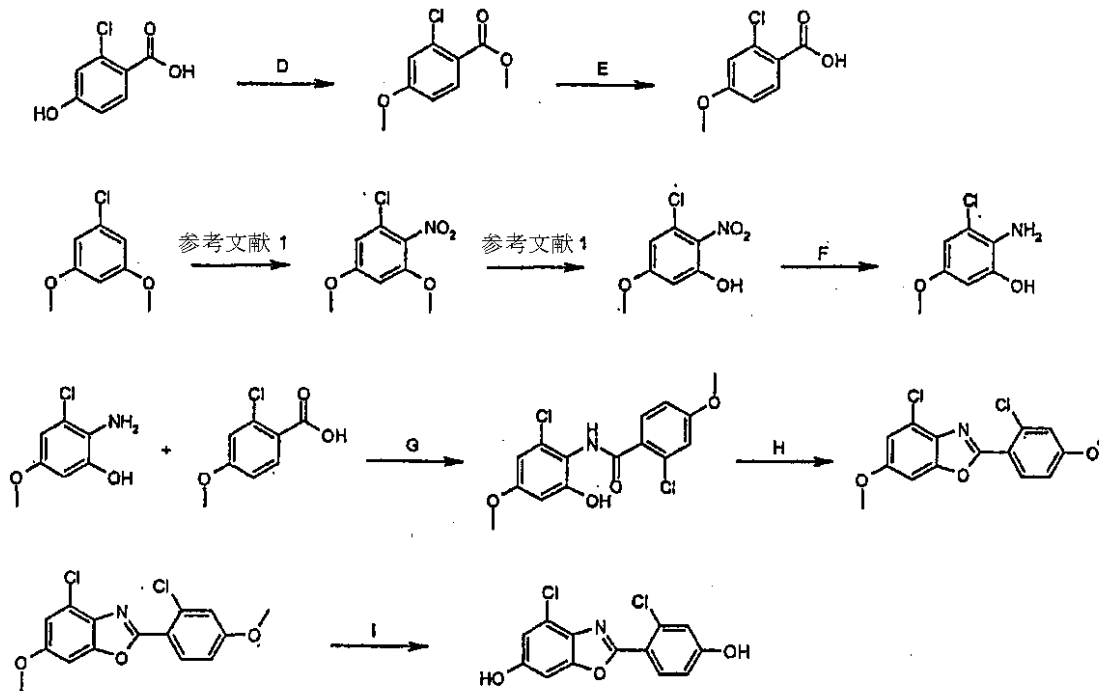
【0073】

実施例7: 5-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾオキサゾール 合成方法Bに従って、2-アミノ-4-メトキシフェノール[3](500mg)と、エチル4-ヒドロキシベンズイミデートヒドロクロリドとから、2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシベンゾオキサゾール(676mg; 実施例8)を得た。NMR(DMSO-d₆): 10.28(s, 1H), 8.01(d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.61(d, 1H, J = 9 Hz), 7.28(d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.94(m, 3H), 3.82(s, 3H); MS: 242(MH⁺)。合成方法Cに従って、この化合物(452mg)を表題の化合物(121mg)に変換した。NMR(DMSO-d₆): 10.24(s, 1H), 9.42(s br, 1H), 7.99(d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.49(d, 1H, J = 9 Hz), 7.02(d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.94(d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.78(dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2.1 Hz); MS: 226(MH⁺)。 40

参考文献3: Lok R, Leone RE, Williams AJ, J. Org. Chem. 1996, 61, 3289。

【0074】

【化17】



10

20

【0075】

実施例9：4-クロロ-2-(2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-6-オール

合成方法D：2-クロロ-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルの合成

DMF (20 mL) 中の2-クロロ-4-ヒドロキシ-安息香酸水和物 (1.1 g) に、 K_2CO_3 (2.4 g) と、ヨウ化メチル (0.75 mL) とを加えた。2時間後、その反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層をブライン (3X) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーと、10%酢酸エチル-ヘキサンで溶離させることにより、1.13 g (95%) の表題の化合物を油状物として得た。MS: 201 (MH^+)、HPLC t_R : 2.52分。

30

【0076】

合成方法E：2-クロロ-4-メトキシ-安息香酸の合成

THF / MeOH / 水 (12 mL / 3 mL / 3 mL) 中の2-クロロ-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル (1.1 g) に、水に溶解した LiOH (461 mg) を室温で加えた。2時間後、その反応混合物を1NのHClでpH4に調節し、酢酸エチルおよび水で分離した。その有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した。得られた固体をエーテル中で粉砕することにより、1.0 g (98%) の表題の化合物を得た。MS: 187 (MH^+)、HPLC t_R : 2.04分。

40

【0077】

合成方法F：2-アミノ-3-クロロ-5-メトキシフェノールの合成

95% EtOH (10 mL) 中の3-クロロ-5-メトキシ-2-ニトロフェノール、合成方法A [1] (200 mg) に、5% Ru/C (20 mg) とヒドラジン (0.36 mL) とを加えた。その混合物をオイルバス中に置き、85°Cで2時間熱した。反応物を冷却した後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドによりろ過し、濃縮した。30%酢酸エチル-ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、138 mg (76%) の表題の化合物を、固体として得た。MS: 174 (MH^+)、HPLC t_R : 0.84分。

【0078】

合成方法G：2-クロロ-N-(2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)

50

) - 4 - メトキシ - ベンズアミドの合成

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 安息香酸 (100 mg) に、塩化オキサリル (0.05 mL) と、2 滴の DMF とを加えた。その反応混合物を 2 時間攪拌し、次に、乾燥するまで濃縮した。CH₂Cl₂ 中に得られた酸塩化物を取り出し、氷水浴に置かれた 2 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - メトキシフェノール (94 mg)、10% Na₂CO₃ (2.5 mL)、および、CH₂Cl₂ (5 mL) の冷混合物に、滴下して加えた。2 時間後、その反応物に水を加え、さらなる CH₂Cl₂ で抽出し、その有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥した。0% ~ 30% 酢酸エチル - ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって、100 mg (54%) の表題の化合物を固体として得た。MS: 342 (MH⁺), HPLC t_R: 2.54 分。

10

【0079】

合成方法 H: 4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - ベンゾオキサゾールの合成

参考文献 4: Wang, F.; Hauske, J. R.; Tetrahedron Lett. 1997, 38 (37) 6529 - 6532

2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド (40 mg) を完全に THF (5 mL) 中に溶解し、PPh₃ (46 mg) を加え、全ての PPh₃ が溶解するまでその混合物を攪拌した。この混合物に、THF (0.5 mL) で希釈した DEAD (0.03 mL) を滴下して加えた。その混合物を室温で 2 時間攪拌し、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水とブラインとで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮した。10% ~ 30% 酢酸エチル - ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、32 mg (85%) の表題の化合物を、固体として得た。MS: 324 (MH⁺), HPLC t_R: 3.18 分。

20

【0080】

合成方法 I: 4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 6 - オールの合成

氷水浴に置かれた CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 6 - メトキシ - ベンゾオキサゾール (52 mg) に、CH₂Cl₂ (0.96 mL、6 当量) 中の 1.0 M の BBr₃ を滴下して加えた。その反応物を一晩攪拌した後、その混合物を氷水浴に置き、過剰の MeOH を、過剰の BBr₃ をクエンチするために滴下して加えた。その混合物をさらに 20 分間攪拌し、濃縮した。0% ~ 40% 酢酸エチル - ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより 35 mg (74%) の表題の化合物を、固体として得た。MS: 296 (MH⁺), HPLC t_R: 2.32 分。

30

【0081】

実施例 10: 7 - ブロモ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - オール

合成方法 J: 2 - ブロモ - 4 - メトキシ - 6 - ニトロ - フェノールの合成

4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェノール (10 g) を氷酢酸 (60 mL) に溶解し、CH₃CO₂Na (8.2 g) を加えた。次に、氷酢酸 (12 mL) に溶解した臭素 (3 mL) を、攪拌溶液に、室温で滴下して加えた。臭素の添加が完了した後、その混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に、75 度で 2 時間オイルバス中に置いた。反応混合物を室温に冷却した後、濃 HCl (500 mL) をその混合物にゆっくり加え、続いて、酢酸エチル (500 mL) を加えた。層を分離し、その有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。5% 酢酸エチル - ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、8.8 g (60%) の表題の化合物を、固体として得た。MS: 218 (MH⁺ - 30), HPLC t_R: 2.40 分。

40

合成方法 F、G、H (85 度で 2 時間オイルバス中でその反応混合物を熱したことを除く) および I に従って、7 - ブロモ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - オールを得た。MS: 308 (MH⁺), HPLC t_R: 2.29 分。NM

50

R (D M S O - d₆) : 1 0 . 3 4 (s , 1 H) , 9 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 6 . 9 5 ~ 7 . 0 4 (m , 4 H) 。

【 0 0 8 2 】

実施例 1 2 : 7 - プロモ - 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - オール

合成方法 J (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェノールを用いた)、F、G (3 - クロロ - 4 - メトキシ - 安息香酸を用いた)、H (8 5 で 2 時間オイルバス中でその反応混合物を熱したことを除く) および I に従って、表題の化合物を得た。MS : 3 4 1 (M H⁺) , H P L C t_R : 2 . 3 0 分間。NMR (D M S O - d₆) : 1 1 . 1 7 (s , 1 H) , 9 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d , 1 H , J = 8 . 2 H z) , 7 . 1 8 (d , 1 H , J = 8 . 3 H z) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) 。

10

【 0 0 8 3 】

実施例 1 3 : 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 7 - ヨード - ベンゾオキサゾール - 5 - オール

合成方法 K : 7 - ヨード - 5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾールの合成

7 - プロモ - 5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール (1 0 0 m g , 実施例 1 0、合成方法 F、G、H、J より) に、C u I (2 8 5 m g) に、K I (4 9 7 m g) と D M S O (5 m L) とを加えた。その混合物をオイルバス中に置き、1 8 0 に 4 時間熱した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブライン (3 x) で洗浄し、乾燥し (M g S O₄)、濃縮した。その粗固体を酢酸エチル中に取り出し、セライトのパッドによりろ過し、そのろ過物を乾燥するまで濃縮した。2 0 % 酢酸エチル - ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、8 0 m g (7 0 %) の表題の化合物を、固体として得た。MS : 3 8 2 (M H⁺) , H P L C t_R : 3 . 0 0 分。

20

合成方法 I に従って、2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 7 - ヨード - ベンゾオキサゾール - 5 - オールを得た。MS : 3 5 4 (M H⁺) , H P L C t_R : 2 . 2 6 分。

【 0 0 8 4 】

実施例 2 1 : 7 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - オール

30

合成方法 L : 7 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾールの合成

D M F (6 m L) 中の 7 - ヨード - 5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール (1 5 0 m g) に、C u C l (1 9 5 m g) を加えた。その混合物をオイルバス中に置き、1 5 0 で 3 時間熱した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 N の H C l、ブライン (3 x) で洗浄し、乾燥し (M g S O₄)、濃縮した。2 0 % 酢酸エチル - ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、1 0 0 m g (8 8 %) の表題の化合物を、固体として得た。MS : 2 9 0 (M H⁺) , H P L C t_R : 2 . 8 9 分。

40

合成方法 I に従って、7 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - オールを得た。MS : 2 6 2 (M H⁺) , H P L C t_R : 2 . 0 9 分。

【 0 0 8 5 】

実施例 2 2 : 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボニトリル

合成方法 M : 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボニトリルの合成

D M F (3 m L) 中の 7 - プロモ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 5 - オール (9 6 m g) に、C u C N (8 4 m g) を加えた。その混合物をオイルバス中に置き、3 時間、1 5 0 に熱した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希

50

積し、1 NのHCl、飽和EDTA水溶液、ブライン(3x)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。20%酢酸エチル-ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、20mg(25%)の表題の化合物を、固体として得た。MS: 253(MH⁺)、HPLC t_R: 2.06分。

【0086】

実施例23: 5-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-7-カルボン酸アミド

合成方法N: 5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-7-カルボニトリルの合成

DMF(5mL)中の7-ブromo-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール(200mg)に、CuCN(80mg)を加えた。その混合物をオイルバス中に置き、150℃に3時間熱した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 NのHCl、ブライン(3x)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。20%酢酸エチル-ヘキサンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって、85mg(50%)の表題の化合物を、固体として得た。MS: 281(MH⁺)、HPLC t_R: 2.71分。 10

合成方法Iに従って、その粗反応混合物の濃度でニトリル置換基の残りの酸の加水分解によって、5-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-7-カルボン酸アミドを得た。MS: 271(MH⁺)、HPLC t_R: 2.04分。

【0087】

実施例30: 2-(2-シアノ-4-ヒドロキシ-フェニル)-5-ヒドロキシ-ベンゾオキサゾール-7-カルボニトリル

合成方法O: 2-(2-シアノ-4-ヒドロキシ-フェニル)-5-ヒドロキシ-ベンゾオキサゾール-7-カルボニトリルの合成

DMF(5mL)中の2-(2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-7-ヨード-ベンゾオキサゾール-5-オール(279mg)に、CuCN(97mg)を加えた。その混合物をオイルバス中に置き、3時間、150℃に熱した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 NのHCl、飽和EDTA水溶液、ブライン(3x)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。物質を分取用LC/MSで精製した。MS: 278(MH⁺)、HPLC t_R: 1.92分。用いられたHPLC条件を以下に示す: HPLCは、ウォーターズ社製のNovapak HRTM C18RCM40x100mm、6μm粒子;流速40mL/分、直線的な勾配は、15分にわたり35%B~65%B; A=水、0.1%TFA; B=MeOH、254nmでのUV検出、および、陽イオン化マスペクトロメトリー検出。 30

【0088】

実施例31: 6-ブromo-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-5-オール

合成方法P: 1-ブromo-2,5-ジメトキシ-4-ニトロ-ベンゼンの合成

参考文献5: Jean-Luc Grenier, Jean-Pierre Cateau and Philippe Cotellet, *Synthetic Communications*, 29(7), 1201-1208(1999)に記載の方法に従って、表題の化合物を合成した。 40

合成方法F、G、HおよびIに従って、6-ブromo-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-5-オールを得た。MS: 308(MH⁺)、HPLC t_R: 2.18分。

【0089】

実施例32: 4-(6-ヒドロキシ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-チアゾリジン-2-オン

参考文献6: Steven W. Goldstien and Paul J. Dambek, *J. Heterocyclic Chem.* 1990, 27, 225. 50

合成方法 Q : 2 - オキソ - チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - アミドの合成

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2 - オキソ - チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (492 mg) に、塩化オキサリル (0.35 mL) と、2 滴の DMF とを加えた。その反応混合物を 2 時間攪拌し、次に、乾燥するまで濃縮した。得られた酸塩化物を CH₂Cl₂ 中に取り出し、氷水浴中に置かれた 2 - アミノ - 5 - メトキシ - フェノール (490 mg) と、Et₃N (1.56 mL) と、CH₂Cl₂ (10 mL) との冷混合物に滴下して加えた。2 時間後、水と CH₂Cl₂ とをその反応混合物に加え、層分離した。その有機層を 1 N の HCl で洗浄した。HCl の水層にブラインと CH₂Cl₂ とを加え、表題の化合物を塩析し、有機層を合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、448 mg (60%) の表題の化合物を得た。その粗アミドを、直接、次の工程に用いた。MS : 269 (MH⁺) , HPLC t_R : 1.37 分。

10

【0090】

合成方法 R : 4 - (6 - メトキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - チアゾリジン - 2 - オンの合成

p - キシレン (3 mL) 中の 2 - オキソ - チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - アミド (50 mg) に、ピリジニウム p - トルエンスルホネート (42 mg) を加えた。その反応混合物を 2 時間還流し、次に、室温に冷却した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水を加えた。層分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。3%メタノール - 塩化メチレンで溶離させるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって、42 mg (90%) の表題の化合物を、固体として得た。MS : 251 (MH⁺) , HPLC t_R : 1.60 分。

20

合成方法 I に従って、4 - (6 - ヒドロキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - チアゾリジン - 2 - オン 30 mg (63%) を得た。MS : 237 (MH⁺) , HPLC t_R : 1.20 分。

【0091】

実施例 33 : 7 - ブロモ - 2 - フェニル - ベンゾオキサゾール - 5 - オール

tert - ブチル - クロロ - シラン (0.25 mL) を、2 - ブロモ - 4 - メトキシ - 6 - ニトロ - フェノール (0.124 g) と、塩化クロム (III) (0.012 g) と、マンガン (0) 粉末 (0.137 g) と、ジメチルホルムアミド (3 mL) との混合物に加えた。その混合物を、150 で 4 分間マイクロ波処理した。ベンズアルデヒド (0.06 mL) を加え、その反応物を、150 で 6 分間マイクロ波処理した。次に、水 (0.5 mL) を加え、30 分間後、その混合物をセライトのパッドによりろ過した。上記方法を 3 回以上繰り返した。合わせたろ過物を希塩酸水溶液 (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) とで分離した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、セライトでろ過し、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶離液 : 勾配 0 ~ 30% の酢酸エチル : ヘキサン) により、7 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - フェニル - ベンゾオキサゾール (0.13 g) を得た。MS : 304 (95%)、306.4 (100%) (MH⁺) ; HPLC t_R : 2.79 分。

30

40

参考文献 7 : J . Org . Chem . 2001 , 66 , 991 - 996 . 7 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - フェニル - ベンゾオキサゾールを合成方法 C を用いて脱保護し、シリカゲルで精製 (溶離液 : 5 ~ 30% 酢酸エチル : ヘキサン) した後、表題の化合物 (0.060 g) を得た。MS : 290.3 , 292.3 (MH⁺) ; HPLC t_R : 2.44 分。

【0092】

実施例 35 : 2 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - ベンゾオキサゾール - 6 - オール 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリルヒドロクロリド (1.5 g) を、エタノール (15 mL) に 0 で懸濁した。その混合物を、温度を室温に上げながら、塩化水素で飽和させた。次に、その反応物を一晩放置した。ジエチルエーテルを加え、得られた沈殿、1

50

H - インドゾール - 5 - カルボキシイミド酸エチルエステル・2 HCl (1 . 3 9 g) を回収し、高真空下で乾燥した。ピリジン (5 4 0 μ L) を加えたこと以外は合成方法 B に従って、4 - アミノ - ベンゼン - 1 , 3 - ジオールヒドロクロリド (0 . 3 6 m g) と、1 H - インドゾール - 5 - カルボキシイミド酸エチルエステルヒドロクロリド (0 . 7 1 g) とから、表題の化合物 (0 . 3 4 m g) を灰白色の固体として得た。その反応の過程を以下のように改変した：その反応が完了した後、その混合物をエーテルと水とで希釈し、ろ過した。その固体を水とエーテルとで洗浄し、高真空下で乾燥した。MS : 2 5 2 . 4 (MH^+) ; HPLC t_R : 1 . 8 0 分。

【 0 0 9 3 】

実施例 3 6 : 5 - (7 - プロモ - 5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - オン 10

2 - アミノ - 6 - プロモ - 4 - メトキシ - フェノール (0 . 4 0 g)、1 , 3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 . 0 6 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 5 0 g)、ジメチルアミノピリジン (0 . 2 2 g)、および、DL - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (0 . 2 5 g) を、塩化メチレン (7 . 3 m L) 中で共に反応させた。3 時間後、その反応を塩化メチレン (1 0 m L) で希釈し、1 N の HCl (1 0 m L)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 0 m L)、飽和 NaCl 水溶液 (1 0 m L) で連続して洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、セライトでろ過し、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 2 0 % メタノール : 塩化メチレン) により、5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - アミド (0 . 1 8 g) を得た。MS : 3 7 0 . 2 (1 0 0 %)、3 7 2 . 2 (9 0 %) (MH^+) ; HPLC t_R : 1 . 5 1 分。合成方法 R に従って、5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - アミドを環化し、シリカゲルで精製した後 (溶離液 : 0 ~ 3 0 % メタノール : 塩化メチレン)、表題の化合物 (0 . 0 9 g) を得た。MS : 3 5 2 . 2 (1 0 0 %)、3 5 4 . 2 (9 5 %) ($MH^+ + CH_3CN$)、3 1 1 . 2 (2 0 %)、3 1 3 . 2 (2 0 %) (MH^+) ; HPLC t_R : 1 . 8 4 分。 20

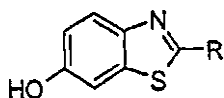
【 0 0 9 4 】

参考実施例 3 7 : 5 - メトキシ - 2 - アミノベンゼンチオールヒドロクロリド 30
文献の方法 : Can . J . Chem . 4 3 , 1 9 6 5 , 2 6 1 0 に従って調製した。

【 0 0 9 5 】

実施例 3 8 : 6 - ヒドロキシ - 2 - R - ベンゾチアゾール



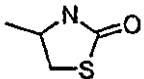
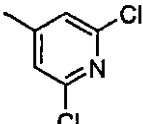
【 化 1 8 】



5 - メトキシ - 2 - アミノベンゼンチオールヒドロクロリドを、1 - メチル - 2 - ピロリジノンに溶解した。トリエチルアミン (1 当量) を加えた後、その混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。酸塩化物 (1 当量) を次に加え、その混合物を 1 0 0 で 1 時間熱した。次に、その混合物を室温に冷却し、pH 9 になるまで 1 N の NaOH を加えた。その固体をろ過により回収し、水で洗浄した。その固体をさらに減圧下で乾燥し、6 - メトキシ - 2 - R - ベンゾチアゾールを得て (製造工程 1)、これを、標準的な方法により三臭化ホウ素で処理し、6 - ヒドロキシ - 2 - R - ベンゾチアゾールを得た (製造工程 2)。 40

【 0 0 9 6 】

【 表 7 】

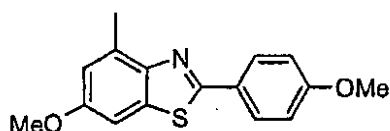
R 基				
工程 1 での収率	68	29	70	85
工程 2 での収率	66	68	39	85
Mass Spec MH ⁺	234	218	253	297

10

【0097】

実施例 39 : 4 - メチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 19】



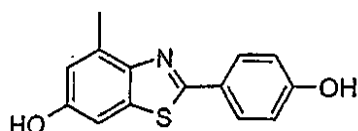
4 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 . 0 g , 2 . 8 6 m m o l) の乾燥トルエン (2 5 m L) 溶液に、炭酸カリウム (4 . 2 g , 3 0 . 4 m m o l) と、メチルボロン酸 (0 . 9 2 g , 1 5 . 3 m m o l) と、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 4 4 g , 0 . 3 8 m m o l) とを加えた。その混合物を、24時間、100 に熱し、次に、室温まで冷却した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。クロマトグラフィで精製した後、4 - メチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾールを白色固体として得た (0 . 6 3 g , 7 7 % の収率) 。マススペクトロメトリー : MH⁺ = 2 8 6 。

20

【0098】

実施例 40 : 4 - メチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 20】



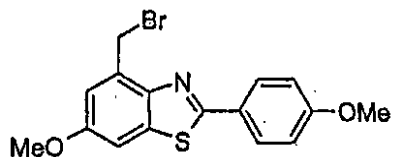
4 - メチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 7 4 m g , 0 . 6 1 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、4 - メチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 0 5 m g , 6 7 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : MH⁺ = 2 5 8 。

40

【0099】

実施例 41 : 4 - プロモメチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 21】

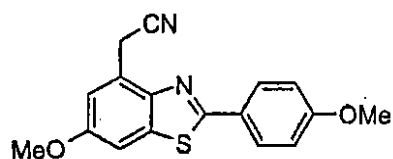


4 - メチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 53 g , 1 . 87 mmol)、N - プロモスクシンイミド (0 . 33 g , 1 . 87 mmol) およびベンゾイルペルオキシド (9 mg) を、四塩化炭素 (6 mL) に懸濁し、3 . 5 時間還流し、次に、室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、その混合物をクロマトグラフィーで精製し、4 - プロモメチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 47 g , 70 % の収率) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 364$ 。

【 0 1 0 0 】

実施例 4 2 : 4 - シアノメチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【 化 2 2 】

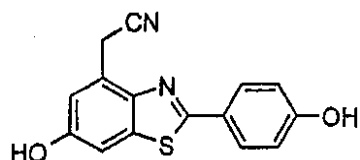


4 - プロモメチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 47 g , 1 . 29 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、シアン化カリウム (0 . 1 g , 1 . 54 mmol) の水 (0 . 5 mL) 溶液を加えた。その混合物を 1 . 5 時間還流し、次に、室温まで冷却した。エタノールを蒸発させ、その混合物を酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィーで精製した後、4 - シアノメチル - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾールを黄色固体として得た (0 . 29 g , 73 % の収率)。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 311$ 。

【 0 1 0 1 】

実施例 4 3 : 4 - シアノメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【 化 2 3 】



4 - メチルシアノ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 29 g , 0 . 94 mmol) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、4 - シアノメチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (116 mg , 44 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 283$ 。

【 0 1 0 2 】

実施例 4 4 : 4 - トリメチルシリルアセチレン - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

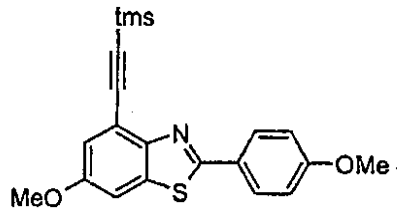
【 化 2 4 】

10

20

30

40

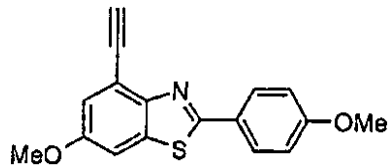


4 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 3 g , 0 . 8 5 7 m m o l)、(トリメチルシリル) アセチレン (0 . 4 8 m L、3 . 4 3 m m o l)、トリエチルアミン (0 . 4 8 m L、3 . 4 3 m m o l)、および、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 2 g , 0 . 1 7 1 m m o l) を、密閉チューブ中で THF (6 m L) に懸濁し、70 に 2 4 時間熱し、次に、室温まで冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチル層をブラインで洗浄した。クロマトグラフィーで精製した後、4 - トリメチルシリルアセチレン - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 1 3 2 g , 4 2 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 368$ 。

【 0 1 0 3 】

実施例 4 5 : 4 - アセチレン - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【 化 2 5 】

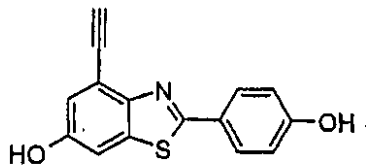


4 - トリメチルシリルアセチレン - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 2 1 6 g , 0 . 5 8 8 m m o l) の THF (5 m L) 溶液に、1 N の水酸化ナトリウム (1 . 1 8 m L、1 . 1 8 g m m o l) を加え、その溶液を室温で 3 時間攪拌した。次に、THF を蒸発させた。水および酢酸エチルを加えた。合わせた酢酸エチルを濃縮した。クロマトグラフィーで精製した後、4 - アセチレン - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 1 1 3 g , 6 5 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 296$ 。

【 0 1 0 4 】

実施例 4 6 : 4 - アセチレン - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【 化 2 6 】



4 - アセチレン - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (9 3 m g , 0 . 3 1 5 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、4 - アセチレン - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (4 7 m g , 4 6 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 268$ 。

【 0 1 0 5 】

実施例 4 7 : 4 - メチルカルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

10

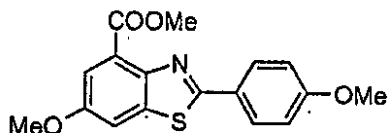
20

30

40

50

【化 27】



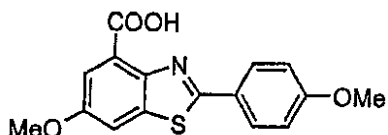
4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 . 0 g , 2 . 8 6 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 9 6 m L 、 7 . 1 5 m m o l) パラジウムアセテート (3 1 m g , 0 . 1 4 3 m m o l) 、 および、 1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (5 7 m g , 0 . 1 4 3 m m o l) を、メタノール (7 m L) と、 DMSO (7 m L) とに懸濁した。その混合物を 75 に熱し、CO で 20 分間泡立てた。次に、その混合物を CO 下で 48 時間熱した。室温まで冷却した後、ブラインを加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチルを濃縮した。クロマトグラフィで精製した後、4 - メチルカルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 3 7 g , 3 9 % の収率) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 330$ 。

10

【 0 1 0 6 】

実施例 48 : 4 - カルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 28】



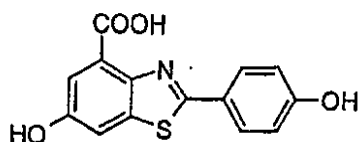
4 - メチルカルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 3 7 g , 1 . 1 2 m m o l) の THF (6 m L) と水 (3 m L) との溶液に、1 N の水酸化ナトリウム (2 . 2 4 m L 、 2 . 2 4 m m o l) を加え、その溶液を室温で 24 時間攪拌した。次に、THF を蒸発させた。1 N の HCl を pH 1 になるまで加えた。その固体をろ過により回収し、水で洗浄し、4 - カルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 2 9 g , 8 2 % の収率) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 316$ 。

30

【 0 1 0 7 】

実施例 49 : 4 - カルボキシ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 29】



4 - カルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (5 0 m g , 0 . 1 5 9 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態下で処理し、4 - カルボキシ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (3 4 m g , 7 4 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 288$ 。¹H NMR (DMSO - d₆) : 10 . 2 4 (s , 1 H) , 10 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , 2 H) , 7 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (d , 2 H) 。

40

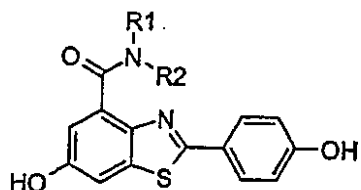
【 0 1 0 8 】

実施例 50 : 4 - カルボキシアミド - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル

50

) - ベンゾチアゾール

【化 3 0】



4 - カルボキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 . 4 当量)、ジメチルアミンまたはメチルアミン (3 . 7 当量)、および、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドヒドロクロリド (2 . 3 当量) を DMF に懸濁し、室温で 5 分間攪拌した。トリエチルアミン (4 . 1 当量) を加え、その混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。[R¹ = R² = H の場合、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドヒドロクロリド (2 . 0 5 当量)、および、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア (2 . 4 6 当量) だけを加えた]。飽和重炭酸ナトリウムを加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチルをブラインで洗浄し、濃縮した。クロマトグラフィー精製により生成物を得た後 (製造工程 1)、これをさらに三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、4 - カルボキシアミド - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾールを得た (製造工程 2)。

10

20

【表 8】

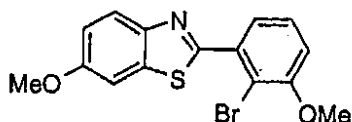
R ₁ /R ₂	R ₁ =R ₂ =Me	R ₁ =H, R ₂ =Me	R ₁ =R ₂ =H
工程 1 での収率	86	67	91
工程 2 での収率	100	70	44
Mass Spec MH ⁺	315	301	287

30

【 0 1 0 9】

実施例 5 1 : 6 - メトキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 3 1】



5 - メトキシ - 2 - アミノベンゼンチオールヒドロクロリド (8 3 g , 4 . 3 3 m m o l) を、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 0 m L) に溶解した。トリエチルアミン (0 . 6 0 m L , 4 . 3 3 m m o l) を加えた後、その混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次に、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 3 - メトキシベンゾイルクロリド (1 . 0 8 g , 4 . 3 3 m m o l) を加え、その混合物を、4 0 分間、1 0 0 に熱した。その混合物を室温に冷却し、1 N の NaOH を pH 9 になるまで加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた酢酸エチルをブラインで洗浄し、濃縮した。クロマトグラフィーで精製した後、6 - メトキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 9 8 g , 6 5 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : MH⁺ = 3 5 0 。

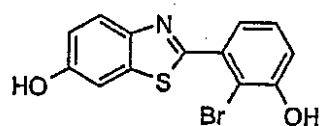
40

【 0 1 1 0】

50

実施例 5 2 : 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 3 2】



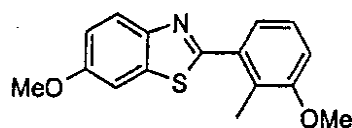
6 - メトキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 1 4 4 g , 0 . 4 1 1 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (3 5 m g , 2 6 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 322$ 。

10

【0111】

実施例 5 3 : 6 - メトキシ - 2 - (2 - メチル - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 3 3】



20

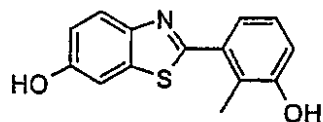
6 - メトキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 1 2 8 , 0 . 3 6 6 m m o l) の乾燥トルエン (4 m L) 溶液に、炭酸カリウム (0 . 4 0 4 g , 2 . 9 2 m m o l) と、メチルボロン酸 (8 8 m g , 1 . 4 7 m m o l) と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (4 2 m g , 0 . 0 3 6 m m o l) とを加えた。その混合物を、3時間、100 に熱し、次に、室温まで冷却した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。クロマトグラフィーで精製した後、6 - メトキシ - 2 - (2 - メチル - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (6 6 m g , 6 3 % の収率) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 286$ 。

30

【0112】

実施例 5 4 : 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 3 4】



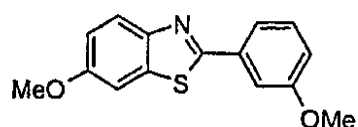
6 - メトキシ - 2 - (2 - メチル - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (6 4 m g , 0 . 2 2 4 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (5 2 m g , 9 0 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $MH^+ = 258$ 。

40

【0113】

実施例 5 5 : 6 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【化 3 5】



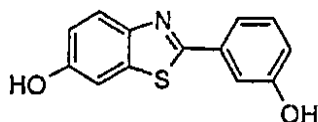
50

6 - メトキシ - 2 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 1 8 2 , 0 . 5 2 m m o l) の乾燥 D M F (3 m L) 溶液に、炭酸セシウム (0 . 5 1 g , 1 . 5 7 m m o l) と、トリエチルボラン (0 . 5 8 m L , 1 M の T H F 溶液、0 . 5 8 m m o l) と、1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライドジクロロメタン (1 8 m g , 0 . 0 2 2 m m o l) とを加えた。その混合物を、2 4 時間、5 0 に熱し、次に、室温まで冷却した。飽和重炭酸ナトリウムを加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチルをブラインで洗浄し、濃縮した。クロマトグラフィーで精製した後、6 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (5 4 m g , 3 8 % の収率) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー : $M H ^ + = 2 7 2$ 。

10

【 0 1 1 4 】

実施例 5 6 : 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール
【化 3 6】

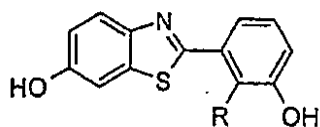


6 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (5 4 m g , 0 . 1 9 9 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態下で処理し、6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 5 m g , 3 1 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $M H ^ + = 2 4 4$ 。

20

【 0 1 1 5 】

実施例 5 7 : 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - R - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール
【化 3 7】



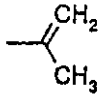
30

5 - メトキシ - 2 - アミノベンゼンチオールヒドロクロリド (1 当量) を、1 - メチル - 2 - ピロリジノンに溶解した。トリエチルアミン (1 当量) を加えた後、その混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次に、1 - メチル - 2 - ピロリジノン中の 2 - R - 3 - メトキシベンゾイルクロリド (1 当量) を加え、その混合物を 1 0 0 に熱した (反応時間は表に記載) 。その混合物を室温に冷却し、1 N の N a O H を p H 9 になるまで加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた酢酸エチルをブラインで洗浄し、濃縮した。クロマトグラフィー精製により、6 - メトキシ - 2 - (2 - R - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (製造工程 1) を得た後、これを三臭化ホウ素で、標準状態下で処理し、表題の化合物を得た (製造工程 2) 。

40

【 0 1 1 6 】

【表 9】

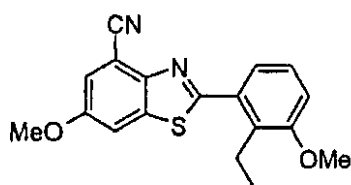
R 基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
工程 1 の反応時間	45 分	300 分	30 分
工程 1 での収率	49	25	15
工程 2 での収率	77	100	43
Mass spec MH^+	272	286	284

10

【 0 1 1 7 】

実施例 58 : 4 - シアノ - 6 - メトキシ - 2 - (2 - エチル - 3 - メトキシ - フェニル)
- ベンゾチアゾール

【 化 3 8 】



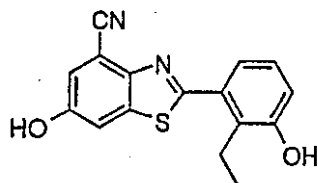
20

塩化 p - アニソイルの代わりに 2 - エチル - 3 - メトキシ - ベンゾイルクロリドを用いたことを除いては、4 - シアノ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾールと同様の方法で行った。マススペクトロメトリー : $\text{MH}^+ = 325$ 。

【 0 1 1 8 】

実施例 59 : 4 - シアノ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - エチル - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

【 化 3 9 】



30

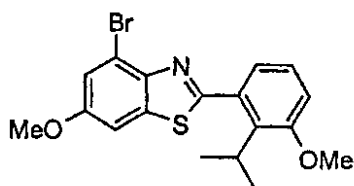
4 - シアノ - 6 - メトキシ - 2 - (2 - エチル - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0 . 1 g , 0 . 3 1 m m o l) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、表題の化合物 (3 0 m g , 3 3 % の収率) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー : $\text{MH}^+ = 297$ 。

【 0 1 1 9 】

実施例 60 : 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 2 - (2 - イソプロピル - 3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

40

【 化 4 0 】



塩化 p - アニソイルの代わりに、2 - イソプロピル - 3 - メトキシ - ベンゾイルクロリドを用いたことを除いては、4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル)

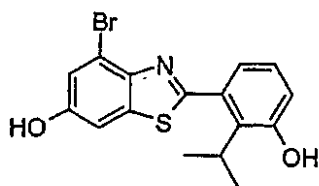
50

- ベンゾチアゾールと同様の方法で行った。マスペクトロメトリー：MH⁺ = 392。

【0120】

実施例61：4-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-(2-イソプロピル-3-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

【化41】

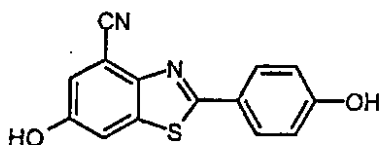


10

4-ブロモ-6-メトキシ-2-(2-イソプロピル-3-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール (60 mg, 0.153 mmol) を三臭化ホウ素で、標準状態で処理し、表題の化合物 (30 mg, 54% の収率) を黄色固体として得た。マスペクトロメトリー：MH⁺ = 364。

【0121】

【化42】



20

実施例62：4-シアノ-6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

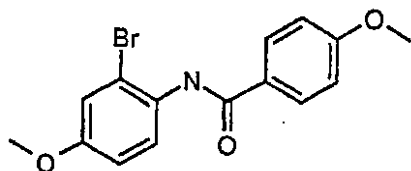
4-シアノ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール (0.18 g, 0.61 mmol) を、三臭化ホウ素 (1 M の塩化メチレン溶液、5.0 mL) に懸濁し、窒素下に、室温で 18.0 時間攪拌した。反応物を塩酸水溶液 (1 M) に注いだ。固体をろ過により回収し、水で洗浄した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (150 mg, 92%) を黄色固体として得た。MH⁺ = 269; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

30

【0122】

出発の 4-シアノ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾールを以下のように調製した：

【化43】



40

a. N-(2-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-4-メトキシ-ベンズアミド
2-ブロモ-4-メトキシ-アニリン¹ (3.2 g, 15.8 mmol) を含むピリジン (25 mL) 溶液に、窒素下で、塩化 p-アニソイル (2.82 g, 16.5 mmol) を滴下して加えた。その反応物を室温で 1.0 時間攪拌した。反応物を 1 M 塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1.0 M)、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この淡褐色の固体を、メタノール (10 mL) と、塩化メチレン (30 mL) と、酢酸エチル (5 mL) とを含む溶液に懸濁し、5

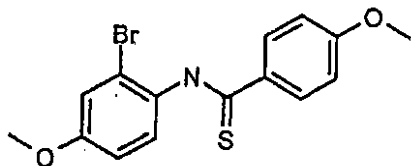
50

分間混合し、次に、15分間放置し、白色固体を得た。この固体をろ過により回収し、減圧下で乾燥し、表題の化合物(1.97g, 37%)を白色固体として得た。マススペクトロメトリー: $MH^+ = 336$ 。

¹; 文献の方法: Tet. (56) 2000, 1469に従って調製した。

【0123】

【化44】



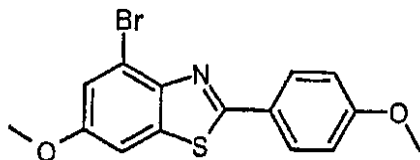
10

b. N-(2-bromo-4-methoxyphenyl)-4-methoxythiobenzamide (1.87g, 5.6 mmol)、および、Lawesson試薬(1.35g, 3.3 mmol)を、クロロベンゼン(15 mL)に懸濁し、窒素下で熱して3.0時間還流した。反応物を冷却し、溶媒を減圧下で除去し、黄~オレンジ色の固体を得た。固体を酢酸エチルに溶解し、1) 1NのHCl、2) 飽和ブラインで洗浄した。溶媒を減圧下で除去した。固体をヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物(1.93g, 98%)を、オレンジ色の固体として得た。マススペクトロメトリー: $MH^+ = 352$ 。

20

【0124】

【化45】

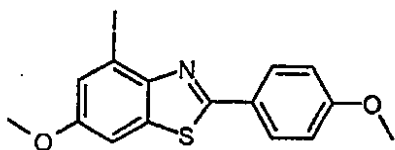


c. 4-bromo-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-benzoxazole (1.5g, 4.25 mmol)をエタノール(5.0 mL)で湿らせた。30%水酸化ナトリウム水溶液(1.0 M, 3.4 mL)を加え、5分間攪拌した。水(6.8 mL)を加え、最終的に、10%水酸化ナトリウム水溶液の懸濁液とした。この混合物のアリコート(1 mL)を、水(50 mL)中にフェリシアン化カリウム(5.6g, 17 mmol)を含む熱した(85)攪拌溶液に、1分のインターバルで加えた。反応物を、85で30分間維持し、室温まで冷却し、冷水(120 mL)を加えた。混合物を30分間静置した。沈殿をろ過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥した。固体をエーテルで洗浄し、次に、減圧下で、35で乾燥し、表題の化合物(1.2g, 80%)を、薄い淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー: $MH^+ = 350$ 。

30

【0125】

【化46】



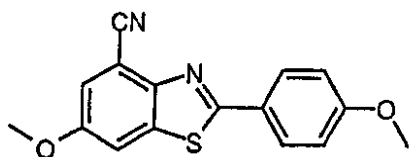
d. 4-iodo-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-benzoxazole (0.86g, 2.46 mmol)と、ヨウ化銅(I)(2.34g, 12.3 mmol)と、ヨウ化カリウム(4.08g, 24.6 mmol)とを、DMSO(12 mL)に懸濁し

50

、窒素下で4時間、175 に熱し、次に、室温に冷却した。反応物を塩酸水溶液(1.0 M)に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0 M)、2)飽和チオ硫酸ナトリウム、3)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。固体を塩化メチレン/ヘキサン(1:1)で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物(0.87 g, 89%)を、薄いオレンジ色の固体として得た。MH⁺ = 398。

【0126】

【化47】



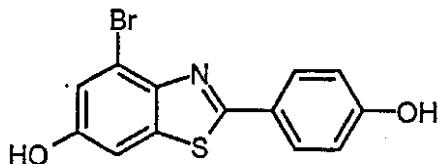
10

e. 4-シアノ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール 4-ヨード-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール(258 mg, 0.65 mmol)と、シアン化銅(I)(87 mg, 0.975 mmol)とを、窒素下で、DMF(6.0 mL)に懸濁し、2.0時間、150 に加熱し、次に、室温に冷却した。反応物を1 M塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0 M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。固体をエーテル/ヘキサン(1:2)で洗浄し、次に、減圧下で乾燥し、表題の化合物(0.185 g, 96%)を、薄い淡褐色の固体として得た。MH⁺ = 297。

20

【0127】

【化48】



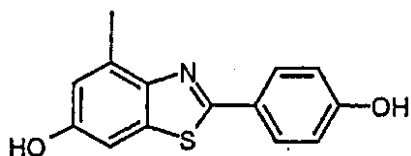
実施例63: 4-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

30

4-ブロモ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール(200 mg, 0.57 mmol)を、三臭化ホウ素(1 Mの塩化メチレン溶液、7.5 mL)に懸濁し、窒素下に、室温で3.0時間攪拌した。反応物を塩酸水溶液(1 M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0 M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(184 mg, 100%)を黄色固体として得た。MH⁺ = 322。

【0128】

【化49】



40

実施例64: 4-ヨード-6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

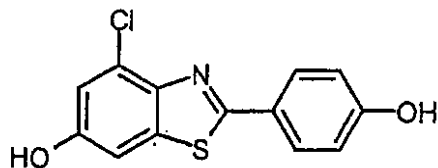
4-ヨード-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール(175 mg, 0.44 mmol) [実施例1dの化合物]を、三臭化ホウ素(1 Mの塩化メチ

50

レン溶液、3.5 mL)に懸濁し、窒素下に、室温に72.0時間攪拌した。反応物を塩酸水溶液(1 M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0 M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(158 mg, 97%)を黄色固体として得た。MH⁺ = 370。

【0129】

【化50】



10

実施例 65 : 4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール

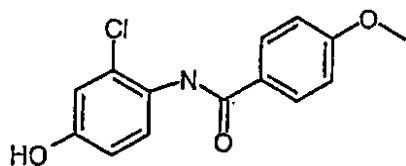
4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (0.27 g, 0.88 mmol) を、三臭化ホウ素 (1 M の塩化メチレン溶液、7.0 mL) に懸濁し、窒素下に、室温で18.0時間攪拌した。反応物を1 M 塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0 M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。固体を塩化メチレン/メタノール(97:3, 10 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物(0.240 g, 98%)を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー: MH⁺ = 278。

20

【0130】

出発の4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾールを以下のように調製した:

【化51】



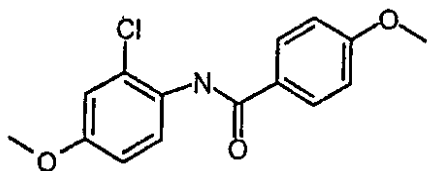
30

a. N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミドピリジン (10 mL) 中に2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - アニンヒドロクロリド (1.44 g, 8 mmol) を含む溶液に、塩化 p - アニソイル (1.38 g, 8.1 mmol) を、窒素下で滴下して加えた。その反応物を室温で1.0時間攪拌した。反応物を1 M 塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0 M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物(1.68 g, 76%)を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー: MH⁺ = 278。

40

【0131】

【化52】



b. N - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド

50

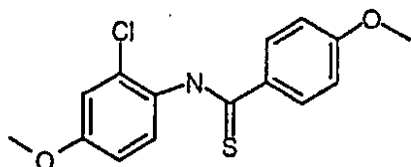
N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド (1 . 8 3 g , 6 . 5 9 m m o l) と、炭酸カリウム (1 . 8 2 g , 1 3 . 2 m m o l) とを、D M F (1 5 m L) に懸濁した。ヨウ化メチル (0 . 6 2 m L , 9 . 8 9 m m o l) を加え、窒素下に、室温に 1 5 分間攪拌し、次に、1 8 時間、9 5 に加熱した。反応物を室温まで冷却し、次に、1 M 塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1 . 0 M)、2) 飽和 N a H C O ₃、3) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。

洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (1 . 3 1 g , 6 8 %) を白色固体として得た。M H ⁺ = 2 9 2 。

【 0 1 3 2 】

10

【 化 5 3 】

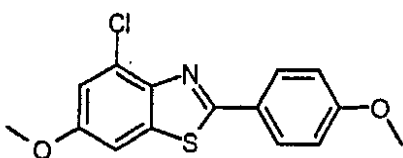


c . N - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - チオベンズアミド
N - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド (0 . 6 2 g , 2 . 1 3 m m o l) と、Lawesson 試薬 (0 . 5 2 g , 1 . 2 8 m m o l) とをクロロベンゼン (1 0 m L) に懸濁し、窒素下で熱して 3 . 0 時間還流した。反応物を冷却し、溶媒を減圧下で除去し、黄～オレンジ色の固体を得て、それをさらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (0 . 6 0 g , 9 2 %) を黄色固体として得た。マススペクトロメトリー：M H ⁺ = 3 0 8 。

20

【 0 1 3 3 】

【 化 5 4 】



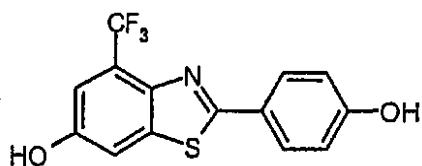
30

d . 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール
N - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - チオベンズアミド (0 . 3 0 7 g , 1 m m o l) を、エタノール (4 . 0 m L) で湿らせた。3 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 M , 0 . 8 m L) を加え、5 分間攪拌した。水 (2 . 4 m L) を加え、最終的に、1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液の懸濁液とした。この混合物のアリコート (1 m L) を、水 (2 0 m L) 中にフェリシアン化カリウム (1 . 3 2 g , 4 m m o l) を含む、熱した (8 5) 攪拌溶液に、1 分のインターバルで加えた。反応物を、8 5 で 3 0 分間維持し、次に、室温に冷却した。反応物を 1 M 塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1 . 0 M)、2) 飽和 N a H C O ₃、3) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物 (0 . 2 8 5 g , 9 3 %) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー：M H ⁺ = 3 0 6 。

40

【 0 1 3 4 】

【 化 5 5 】



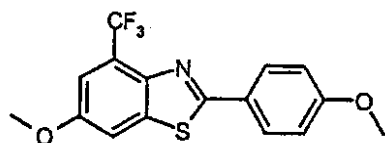
実施例 66 : 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - ヒドロキシ - ベンゾチアゾール

6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) 4 - トリフルオロメチル - ベンゾチアゾール (0 . 0 8 g , 0 . 2 3 m m o l) を、三臭化ホウ素 (1 M の塩化メチレン溶液、5 . 0 m L) に懸濁し、窒素下に、室温で 1 8 . 0 時間攪拌した。反応物を塩酸水溶液 (1 M) に注いだ。固体をろ過により回収し、水で洗浄した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (2 1 m g , 2 9 %) を白色固体として得た。M H ⁺ = 3 1 1。

出発の 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) 4 - トリフルオロメチル - ベンゾチアゾールを以下のように調製した：

【 0 1 3 5 】

【 化 5 6 】

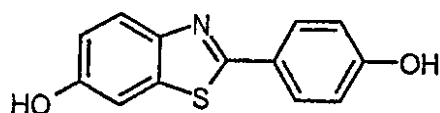


a . 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) 4 - トリフルオロメチル - - ベンゾチアゾール

4 - ヨード - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (3 9 7 m g , 1 . 0 m m o l) [実施例 1 d の化合物] と、銅 (0) 粉末 (1 5 0 m g , 2 . 3 6 m m o l) とを、窒素下に、ピリジン (1 5 . 0 m L) に、ガス注入口を備えたパールボンベ (Parr bomb) で懸濁した。ヨウ化トリフルオロメチル (6 . 0 g , 3 0 . 6 m m o l) を、ガス注入口を介して加えた。反応物を、4 8 . 0 時間、1 6 5 に熱し、次に、室温に冷却した。減圧下でピリジンを除去し、反応物を酢酸エチル / 1 M の H C l (2 0 0 m L 、 1 : 1) に懸濁し、ろ過した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1 . 0 M) 、 2) 飽和 N a H C O ₃ 、 3) 飽和チオ硫酸ナトリウム、4) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をさらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (0 . 1 6 g , 4 7 %) を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー : M H ⁺ = 3 3 9 。

【 0 1 3 6 】

【 化 5 7 】



実施例 67 : 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 6 - ヒドロキシ - ベンゾチアゾール

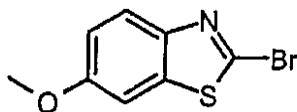
6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾチアゾール (1 3 4 m g , 0 . 4 9 m m o l) 、 および、ピリジンヒドロクロリド (1 . 3 4 g , 1 1 . 6 m m o l) を、窒素下で、2 0 0 に 4 0 分間加熱し、次に、室温に冷却した。反応物を塩酸水溶液 (1 M) に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1 . 0 M) 、 2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をエーテル / ヘキサン (1 : 4) で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物 (1 1 9 m g , 1 0 0 %) を黄色固体とし

て得た。MH⁺ = 244。

【0137】

出発の6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾールを以下のように調製した：

【化58】



10

a. 2-ブロモ-6-メトキシ-ベンゾチアゾール

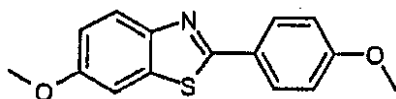
乾燥臭化銅(II)(2.68g, 12mmol)と、トリ(エチレングリコール)ジメチルエーテル(5g)とを含むアセトニトリル(150mL)溶液に、亜硝酸イソアミル(2mL, 15mmol)を加えた。反応物を、窒素下に、室温で30分間攪拌した。この懸濁液に、2-アミノ-6-メトキシ-ベンゾチアゾール(1.8g, 10mmol)と、トリ(エチレングリコール)ジメチルエーテル(5g)とを含むアセトニトリル(50mL)溶液(超音波処理により得られた)を滴下して加えた。反応物を室温で10分間攪拌し、次に、3時間、50℃に加熱した。反応物を室温まで冷却し、6M塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をエーテル/ヘキサン(1:10)から結晶化し、表題の化合物(1.48g, 61%)を得た。MH⁺ = 244。

20

上清溶液を濃縮し、減圧下で乾燥し、2,7-ジブロモ-6-メトキシ-ベンゾチアゾール(0.45g, 14%)を黄色固体として得た。MH⁺ = 322。

【0138】

【化59】



30

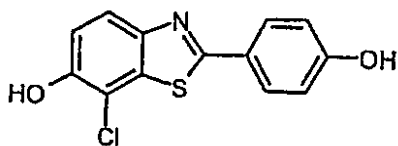
b. 6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

2-ブロモ-6-メトキシ-ベンゾチアゾール(244mg, 1mmol)と、4-メトキシ-フェニル-ボロン酸(198mg, 1.3mmol)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(58mg, 0.05mmol)と、フッ化セシウム(380mg, 2.5mmol)とを、アセトニトリル(10mL)に懸濁し、窒素下で90分間熱して還流した。反応物を室温まで冷却し、慎重に1M塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0M)、2)飽和NaHCO₃、3)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(271mg, 100%)を、薄い黄色の固体として得た。MH⁺ = 272。

40

【0139】

【化60】



実施例68：7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

7-ブロモ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール(65mg, 0.186mmol)、および、ピリジンヒドロクロリド(1.6g, 13.8

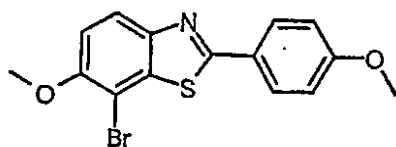
50

mmol)を、窒素下で、200 に45分間加熱し、次に、室温に冷却した。反応物を1M塩酸水溶液に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をさらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(51mg, 99%)を白色固体として得た。MH⁺ = 278。

【0140】

出発の7-ブロモ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾールを以下のように調製した：

【化61】



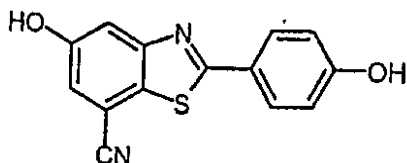
10

a. 7-ブロモ-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール 2, 7-ジブロモ-6-メトキシ-ベンゾチアゾール(94mg, 0.29mmol)と、4-メトキシ-フェニル-ポロン酸(47mg, 0.31mmol)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19mg, 0.015mmol)と、フッ化セシウム(110mg, 0.725mmol)とを、アセトニトリル(10mL)に懸濁し、窒素下で、熱して90分間還流した。反応物を室温まで冷却し、慎重に1M塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0M)、2)飽和NaHCO₃、3)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(71mg, 70%)を白色固体として得た。MH⁺ = 350。

20

【0141】

【化62】



30

実施例69：7-シアノ-5-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール-7-カルボニトリル(0.04g, 0.135mmol)を、三臭化ホウ素(1Mの塩化メチレン溶液、5.0mL)に懸濁し、窒素下に、室温で48時間攪拌した。反応物を塩酸水溶液(1M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)塩酸(1.0M)、2)飽和NaHCO₃、3)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この物質をさらにシリカを用いたクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(14mg, 39%)を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー：MH⁺ = 296。

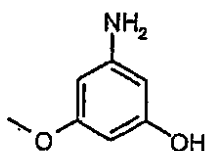
40

またこのクロマトグラフィーから、5-メトキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール-7-カルボニトリル(7mg, 18%)を白色固体として得た。

【0142】

出発の7-シアノ-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾールを以下のように調製した：

【化63】



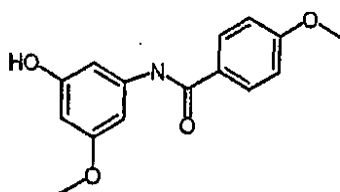
a. 3 - アミノ - 5 - メトキシ - フェノール

3, 5 - ジメトキシ - アニリン (1.53 g, 10 mmol) と、ピリジンヒドロクロリド (6.9 g, 60 mmol) とを、窒素下で、190 に60分間熱し、次に、室温に冷却した。反応物を飽和 NaHCO_3 に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 飽和 NaHCO_3 、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をさらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (600 mg, 44%) を、淡褐色の油状物として得た。 $\text{MH}^+ = 139$ 。

10

【0143】

【化64】



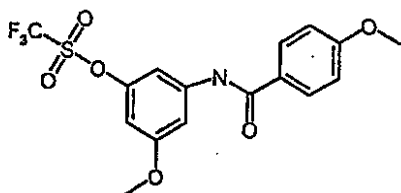
20

b. N - (3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド
ピリジン (5 mL) 中に 3 - アミノ - 5 - メトキシ - フェノール (0.59 g, 4.28 mmol) を含む溶液に、塩化 p - アニソイル (0.77 g, 4.49 mmol) を、窒素下で、滴下して加えた。その反応物を室温で18時間攪拌した。反応物を慎重に 1 M 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1.0 M)、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この淡褐色の固体をシリカを用いたクロマトグラフィーでさらに精製し、表題の化合物 (0.97 g, 83%) を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー： $\text{MH}^+ = 274$ 。

30

【0144】

【化65】



40

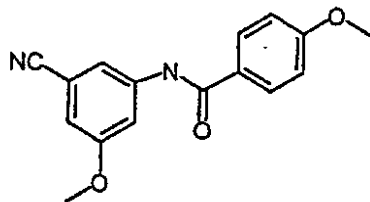
c. トリフルオロ - メタンスルホン酸 3 - メトキシ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - フェニルエステル

N - (3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド (0.546 g, 2 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (646 mg, 5 mmol) とを含む冷却した (0) 塩化メチレン (15 mL) 溶液に、窒素下で、トリフリック (*triflic*) 無水物 (0.846 g, 3 mmol) を含む塩化メチレン (6 mL) 溶液を滴下して加えた。その反応を 0 で10分間攪拌し、次に、室温に18時間温めた。反応物を飽和 NaHCO_3 に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 飽和 NaHCO_3 、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この物質をさらにシリカを用いたクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (0.44 g, 54%) を、淡褐色の油状物として得た。マススペクトロメトリー： $\text{MH}^+ = 406$ 。

50

【0145】

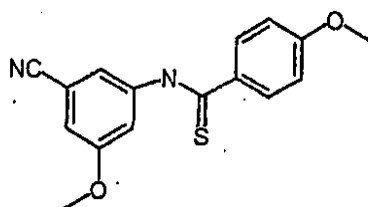
【化66】



d. N-(3-シアノ-5-メトキシ-フェニル)-4-メトキシ-ベンズアミド
 トリフルオロ-メタンスルホン酸3-メトキシ-5-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)
 フェニルエステル(0.41g, 1mmol)、および、シアン化カリウム(0.1
 63g, 2.5mmol)を、DMF(5mL)に懸濁し、窒素下で、18時間、120
 に熱した。反応物を室温まで冷却し、慎重に飽和NaHCO₃に注ぎ、酢酸エチルで抽
 出した。酢酸エチル抽出物を1)飽和NaHCO₃、2)塩酸(1M)、3)飽和ブライ
 ンで洗浄し、真空中で濃縮した。この物質をさらにシリカを用いたクロマトグラフィーで
 精製し、表題の化合物(0.17g, 60%)を、淡褐色の固体として得た。マススペク
 トロメトリー: MH⁺ = 283。

【0146】

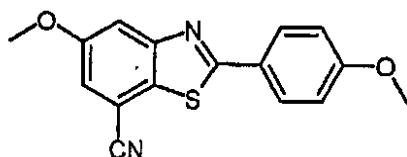
【化67】



e. N-(3-シアノ-5-メトキシ-フェニル)-4-メトキシ-チオベンズアミド
 N-(3-シアノ-5-メトキシ-フェニル)-4-メトキシ-ベンズアミド(80mg
 , 0.28mmol)と、Lawesson試薬(69mg, 0.17mmol)とを、
 クロロベンゼン(5mL)に懸濁し、窒素下で、熱して3.0時間還流した。反応物を冷
 却し、溶媒を減圧下で除去した。固体を酢酸エチルに溶解し、1)塩酸(1.0M)、2
)飽和NaHCO₃、3)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、表題の化合物(83
 mg, 100%)を、黄~オレンジ色の固体として得た。マススペクトロメトリー: MH
⁺ = 298。

【0147】

【化68】



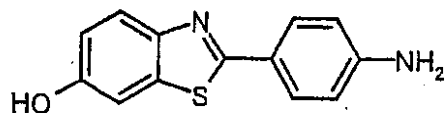
f. 7-シアノ-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール
 N-(3-シアノ-5-メトキシ-フェニル)-4-メトキシ-チオベンズアミド(90
 mg, 0.30mmol)をエタノール(3.0mL)で湿らせた。30%水酸化ナトリ
 ウム水溶液(10M, 2.4mL)を加え、5分間攪拌した。水(4.8mL)を加え、
 最終的に、10%水酸化ナトリウム水溶液の懸濁液とした。この混合物のアリコート(1
 mL)を、水(6mL)中にフェリシアン化カリウム(398mg, 1.21mmol)
 を含む、熱した(85)攪拌溶液に、1分のインターバルで加えた。反応を、85で
 30分間維持し、室温まで冷却し、冷水(120mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。

酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1.0 M)、2) 飽和 NaHCO₃、3) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この物質をさらにシリカを用いたクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (44 mg, 49%) を白色固体として得た。マススペクトロメトリー: MH⁺ = 296。

【0148】

実施例 70: 2-(4-アミノ-フェニル)-6-ヒドロキシ-ベンゾチアゾール

【化69】



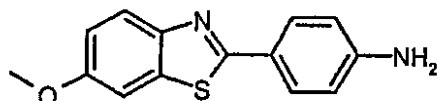
10

4-(6-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-フェニルアミン (27 mg, 0.105 mmol) を、三臭化ホウ素 (1 M の塩化メチレン溶液、3.0 mL) に懸濁し、窒素下に、室温で 18.0 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 飽和 NaHCO₃、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この物質をさらにシリカを用いたクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (25 mg, 100%) を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー: MH⁺ = 243。

【0149】

出発の 4-(6-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-フェニルアミンを以下のように調製した:

【化70】



20

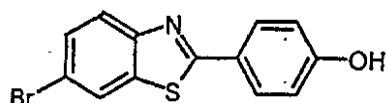
2-ブロモ-6-メトキシ-ベンゾチアゾール (244 mg, 1 mmol) [実施例 67] と、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボララン (dioxaboralan)-2-イル)-アニリン (285 mg, 1.3 mmol) と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58 mg, 0.05 mmol) と、フッ化セシウム (380 mg, 2.5 mmol) とを、アセトニトリル (10 mL) に懸濁し、窒素下で熱して 90 分間還流した。反応物を室温まで冷却し、慎重に飽和 NaHCO₃ に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 飽和 NaHCO₃、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。洗浄した固体を、さらにシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (190 mg, 74%) を、薄い黄色の固体として得た。MH⁺ = 272。

30

【0150】

実施例 71: 6-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

【化71】



40

6-ブロモ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール (120 mg, 0.375 mmol) を、三臭化ホウ素 (1 M の塩化メチレン溶液、7.0 mL) に懸濁し、窒素下に、室温で 18.0 時間攪拌した。反応物を飽和ブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1) 塩酸 (1.0 M)、2) 飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物 (115 mg,

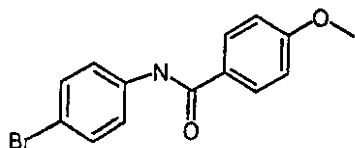
50

100%)を、淡褐色の固体として得た。マススペクトロメトリー： $MH^+ = 306$ 。

【0151】

出発の6-ブロモ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾールを以下のように調製した：

【化72】



10

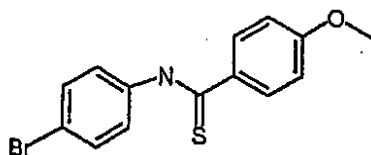
a. N-(4-ブロモ-フェニル)-4-メトキシ-ベンズアミド

4-ブロモ-アニリン(1.0g, 7mmol)を含むピリジン(7mL)溶液に、窒素下で、p-アニソイル塩化物(0.77mL, 7.1mmol)を滴下して加えた。その反応物を室温で30分間撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃に慎重に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、1)飽和NaHCO₃、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。この固体をエーテル/ヘキサン(1:5、10mL)を含む溶液で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題の化合物(1.97g, 92%)を白色固体として得た。マススペクトロメトリー： $MH^+ = 306$ 。

【0152】

20

【化73】



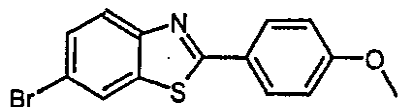
b. N-(4-ブロモ-フェニル)-4-メトキシ-チオベンズアミド

N-(4-ブロモ-フェニル)-4-メトキシ-ベンズアミド(1.95g, 6.37mmol)と、Lawesson試薬(1.55g, 3.82mmol)とを、クロロベンゼン(25mL)に懸濁し、窒素下で、熱して3.0時間還流した。反応物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。固体を酢酸エチルに溶解し、1)塩酸(1.0M)、2)飽和ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をさらにシリカを用いたクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物(1.85g, 90%)を、黄~オレンジ色の固体として得た。マススペクトロメトリー： $MH^+ = 322$ 。

30

【0153】

【化74】



40

c. 6-ブロモ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾチアゾール

N-(4-ブロモ-フェニル)-4-メトキシ-チオベンズアミド(483mg, 1.5mmol)をエタノール(4.0mL)で湿らせた。30%水酸化ナトリウム水溶液(1.0M, 1.2mL)を加え、5分間撹拌した。水(2.4mL)を加え、最終的に、10%水酸化ナトリウム水溶液の懸濁液とした。この混合物のアリコート(1mL)を、水(25mL)中にフェリシアン化カリウム(1.98g, 6mmol)を含む、熱した(85℃)撹拌溶液に、1分のインターバルで加えた。反応物を85℃で30分間維持し、室温まで冷却し、冷水(200mL)を加えた。混合物を30分間静置した。沈殿をろ過に

50

より回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥した。固体を減圧下で37で乾燥し、表題の化合物(0.45, 93%)を、薄い黄色の固体として得た。マススペクトロメトリー: $MH^+ = 320$ 。

【図面の簡単な説明】

【図1】

ERでトランスフェクトされた細胞に対する、ERアゴニスト17-β-エストラジオール(E)およびERアンタゴニストICI182,780(A)について得られるODを示すグラフである。

【図2】

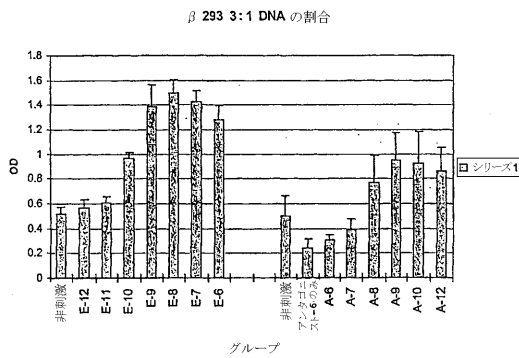
ERでトランスフェクトされた細胞に対する、ERアゴニスト17-β-エストラジオール(E)およびERアンタゴニストICI182,780(A)について得られるODを示すグラフである。

【図3】

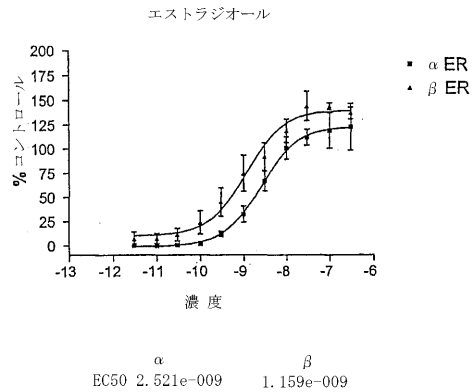
ERまたはERのいずれかでトランスフェクトされた細胞に対する、ERアゴニスト17-β-エストラジオール(E)に関する濃度-応答曲線である。

10

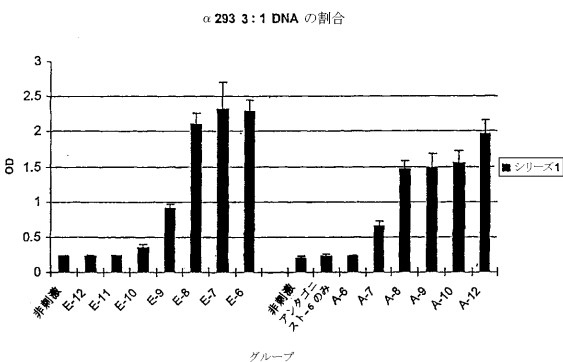
【図1】



【図3】



【図2】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 July 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/051821 A1

(51) International Patent Classification: C07D 263/57, A61K 31/423 (74) Agent: ASTRAZENECA AB: Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number: PCT/SE01/02855 (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
19 December 2001 (19.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0004825-6 22 December 2000 (22.12.2000) SE
0004826-4 22 December 2000 (22.12.2000) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant and
(72) Inventor (for US only): BARLAAM, Bernard [FR/FR]; AstraZeneca Research Centre Reims, Box 1050, Chemin de Vrilly, F-51689 Reims Cedex 2 (FR).(72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BERNSTEIN, Peter [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). DANTZMAN, Cathy [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). WARWICK, Paul [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Lusian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US onlyPublished:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/051821 A1

(54) Title: THERAPEUTIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Compounds of the formula (I) for use as an estrogen receptor- β -selective ligand are described wherein: X is O or S; and R¹, R² R³ are as described in the specification. The use of these compounds in treating Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis and prostate cancer is described; as are processes for making them.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-1-

THERAPEUTIC COMPOUNDS**Technical Field**

The present invention is directed to a series of ligands, and more particularly to estrogen receptor- β ligands which have better selectivity than estrogen for the estrogen receptor- β over the estrogen receptor- α , as well as to methods for their production and use in the treatment of diseases related to the estrogen receptor- β , specifically, Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis, or prostate cancer.

Background

Estrogen-replacement therapy ("ERT") reduces the incidence of Alzheimer's disease and improves cognitive function in Alzheimer's disease patients (Nikolov *et al.* *Drugs of Today*, 34(11), 927-933 (1998)). ERT also exhibits beneficial effects in osteoporosis and cardiovascular disease, and may have anxiolytic and anti-depressant therapeutic properties. However, ERT shows detrimental uterine and breast side effects that limit its use.

The beneficial effects of ERT in post-menopausal women is echoed by beneficial effects of estrogen in models relevant to cognitive function, anxiety, depression, bone loss, and cardiovascular damage in ovariectomized rats. Estrogen also produces uterine and breast hypertrophy in animal models reminiscent of its mitogenic effects on these tissues in humans. Specifically, experimental studies have demonstrated that estrogen effects the central nervous system ("CNS") by increasing cholinergic function, increasing neurotrophin / neurotrophin receptor expression, altering amyloid precursor protein processing, providing neuroprotection against a variety of insults, and increasing glutamatergic synaptic transmission, among other effects. The overall CNS profile of estrogen effects in pre-clinical studies is consistent with its clinical utility in improving cognitive function and delaying Alzheimer's disease progression. Estrogen also produces mitogenic effects in uterine and breast tissue indicative of its detrimental side effects on these tissues in humans.

The estrogen receptor ("ER") in humans, rats, and mice exists as two subtypes, ER- α and ER- β , which share about a 50% identity in the ligand-binding domain (Kuiper *et al.* *Endocrinology* 139(10) 4252-4263 (1998)). The difference in the identity of the subtypes accounts for the fact that some small compounds have been shown to bind preferentially to one subtype over the other (Kuiper *et al.*).

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-2-

In rats, ER- β is strongly expressed in brain, bone and vascular epithelium, but weakly expressed in uterus and breast, relative to ER- α . Furthermore, ER- α knockout (ERKO- α) mice are sterile and exhibit little or no evidence of hormone responsiveness of reproductive tissues. In contrast, ER- β knockout (ERKO- β) mice are fertile, and exhibit normal
 5 development and function of breast and uterine tissue. These observations suggest that selectively targeting ER- β over ER- α could confer beneficial effects in several important human diseases, such as Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, and cardiovascular disease without the liability of reproductive system side effects. Selective effects on ER- β -expressing tissues (CNS, bone, etc.) over uterus and breast
 10 could be achieved by agents that selectively interact with ER- β over ER- α .

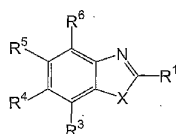
It is a purpose of this invention to identify ER- β -selective ligands that are useful in treating diseases in which ERT has therapeutic benefits.

It is another purpose of this invention to identify ER- β -selective ligands that mimic the beneficial effects of ERT on brain, bone and cardiovascular function.

15 It is another purpose of this invention to identify ER- β -selective ligands that increase cognitive function and delay Alzheimer's disease progression.

Summary of the Invention

This present invention is directed to compounds having the generic structure:



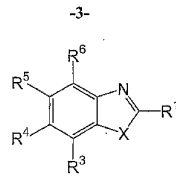
20 These compounds are ER- β -selective ligands, which mimic ERT, but lack undesirable side effects of ERT and are useful in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis or prostate cancer.

Detailed Description of the Invention

25 The present invention provides compounds of the formula (I)

WO 02/051821

PCT/SE01/02855



for use as ER- β -selective ligands:

wherein:

X is O or S;

- 5 R^1 is C_{1-3} alkyl, phenyl, benzyl or a 5- or 6-membered ring heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms each independently selected from O, N and S and additionally having 0 or 1 oxo groups and 0 or 1 fused benzo rings, wherein the C_{1-3} alkyl, phenyl, benzyl or heterocycle is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents selected from $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$,
- 10 $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl;
 R^2 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^3 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$,
- 15 $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro;
 R^4 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl;
 R^5 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$,
- 20 $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl;
 R^6 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^6 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$,
- 25 $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro; and
 R^a is H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, phenyl or benzyl;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-4-

In the above definitions, where R^a appears twice in a group, each may be separately selected from the possible values.

These compounds are useful in treating disease conditions related to the β -estrogen receptor, more particularly in treating Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis and prostate cancer.

In another aspect the present invention provides the use of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment (including prophylaxis) of disease conditions related to the β -estrogen receptor, more particularly in treating Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis and prostate cancer.

In a further aspect the present invention provides a method of treating disease conditions related to the β -estrogen receptor, more particularly in treating Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis and prostate cancer.

In one embodiment R^1 is C_{1-3} alkyl, phenyl, benzyl or a 5- or 6-membered ring heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms each independently selected from O, N and S and additionally having 0 or 1 oxo groups and 0 or 1 fused benzo rings, wherein the C_{1-3} alkyl, phenyl, benzyl or heterocycle is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents selected from $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl.

In another embodiment R^2 is C_{1-6} alkyl, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^2 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro.

In another embodiment R^4 is $-R^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl.

In another embodiment R^5 is $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-5-

In another embodiment R^6 is C_{1-6} alkyl, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^6 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro.

In another embodiment R^1 is phenyl or benzyl, wherein the phenyl or benzyl is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents selected from $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl. In a more specific embodiment, R^1 is 4-hydroxyphenyl substituted by 0, 1 or 2 substituents selected from $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl.

In one aspect X is S. In another aspect X is O.

R^1 may be a 5- or 6-membered ring heterocycle, unsubstituted or substituted as defined hereinabove; for example the 5- or 6-membered ring may be thiophene, furan, pyrrolidinone, pyridine, indazole or thiazolidinone. In a preferred aspect R^1 is phenyl unsubstituted or substituted as defined hereinabove. Examples of R^1 being substituted phenyl include hydroxyphenyl (for example 4-hydroxyphenyl or 3-hydroxyphenyl), C_{1-4} alkoxyphenyl (for example 4-methoxyphenyl or 3-methoxyphenyl), halophenyl (for example bromophenyl such as 2-bromophenyl or chlorophenyl such as 2-chlorophenyl), C_{1-4} alkylphenyl (for example methylphenyl such as 2-methylphenyl or 3-methylphenyl or ethylphenyl such as 2-ethylphenyl or propylphenyl such as 2-isopropylphenyl), cyanophenyl (for example 2-cyanophenyl) or trifluoromethylphenyl (for example 4-trifluoromethylphenyl).

In particular R^1 is hydroxyphenyl.

In a particular aspect R^3 is halo, cyano, carbamoyl or C_{1-6} alkyl; more particularly halo for example chloro or bromo, cyano, or C_{1-6} alkyl for example methyl or ethyl. In another particular aspect R^3 is hydrogen.

In a particular aspect R^4 is halo for example chloro or bromo, hydroxy or C_{1-6} alkoxy for example methoxy or ethoxy; more particularly R^4 is hydroxy or methoxy, for example hydroxy. In another particular aspect R^3 is hydrogen.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-6-

In a particular aspect R^5 is halo for example chloro or bromo, hydroxy or C_{1-6} alkoxy for example methoxy or ethoxy; more particularly R^5 is hydroxy or methoxy, for example hydroxy. In another particular aspect R^5 is hydrogen.

In a particular aspect R^6 is halo for example chloro or bromo, C_{1-4} alkyl for example methyl or ethyl, trifluoromethyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy for example methoxy or ethoxy, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl for example methoxycarbonyl, cyano, halomethyl for example bromomethyl, cyano C_{1-4} alkyl for example cyanomethyl, carbamoyl, methylcarbamoyl or dimethylcarbamoyl. In another particular aspect R^6 is hydrogen. In one embodiment R^6 is halo, cyano or C_{1-6} alkyl.

10 Preferred benzoxazoles are there wherein R^1 is 4-hydroxyphenyl or 3-chloro-4-hydroxy phenyl; R^3 is chloro or bromo; R^5 is hydroxy; and R^4 and R^6 are both hydrogen.

Preferred benzthiazoles are those wherein R^1 is 4-hydroxyphenyl; R^6 is cyano or carboxy; R^2 is hydroxy; and R^3 and R^5 are both hydrogen.

Compounds within the formula (I) have been disclosed in the literature: J. Med.

15 Chem, 37 (1997) pages 1689-1695; British Journal of Cancer, 77 (1998) pages 745-752; Chem. Pharm. Bull, 40 (1995) pages 2387-2390; EP483502, USP 5216110 and JP 2306916.

In another aspect the present invention provides compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof with the provisos that when X is S and :

- 20 a) R^1 is 4-methoxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4-methyl, 4,6-dimethoxy, 5-methoxy, 5,6-dimethoxy, 6-methoxy, 6-chloro or 7-methoxy;
- b) R^1 is 3-methoxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 6-methoxy;
- 25 c) R^1 is 3,4-dimethoxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-methoxy, 4,6-dimethoxy or 5,6-dimethoxy;
- d) R^1 is phenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 4-methoxy, 5,6-dimethoxy, 6-hydroxy or 6-methoxy;
- e) R^1 is 4-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4,6-dihydroxy, 5-hydroxy, 5,6-dihydroxy or 6-hydroxy;
- 30 f) R^1 is 3,4-dihydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-hydroxy, 4,6-dihydroxy or 5,6-dihydroxy;

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-7-

- g) R1 is 2-hydroxyphenyl or 3-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not substituted by 6-hydroxy;
- h) R1 is 4-methylphenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4-, 5- or 6- fluoro, 4-, 6- or 7-methoxy, 5-chloro, 4-, 5-, 6- or 7- hydroxy, 4-, 5-, 6- or 7- acetoxy or 6-nitro;
- 5 i) R1 is 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not substituted by 4- or 5-hydroxy;
- and when X is S, R1 is not 4-aminophenyl, 4-amino-3-methylphenyl or 4-amino-3-halophenyl and when X is S or O, R1 is not 4-chloro- or 4-fluorophenyl when the benzene
- 10 ring of the benzothiazole is substituted by 5-hydroxy or 5-mercapto.

Particular embodiments, particular aspects and preferred features of the compounds of this invention are as described above for the compounds for use in treating disease conditions related to the β -estrogen receptor.

- 15 Particularly useful compounds have any of the above embodiments and also satisfy the equation:

$$(K_{i\alpha A}/K_{i\beta A})/(K_{i\alpha E}/K_{i\beta E}) > 100, \text{ wherein}$$

$K_{i\alpha A}$ is the K_i value for the agonist in ER- α ;

$K_{i\beta A}$ is the K_i value for the agonist in ER- β ;

$K_{i\alpha E}$ is the K_i value for estrogen in ER- α ; and

- 20 $K_{i\beta E}$ is the K_i value for estrogen in ER- β .

Another aspect of the invention is the use of any of the above compound embodiments for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis or prostate cancer.

- 25 Another aspect of the invention is the use of any of the above compound embodiments in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders (including post-partum and post-menopausal depression), osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis or prostate cancer.

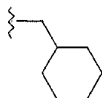
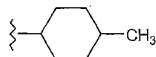
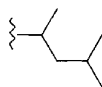
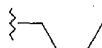
- $C_{Y,Z}$ alkyl, unless otherwise specified, means an alkyl chain containing a minimum Y
- 30 total carbon atoms and a maximum Z total carbon atoms. These alkyl chains may be branched or unbranched, cyclic, acyclic or a combination of cyclic and acyclic. It also includes

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-8-

saturated and unsaturated alkyl such as ethynyl and propenyl. For example, the following substituents would be included in the general description "C₄₋₇alkyl":



The term "oxo" means a double bonded oxygen (=O).

The compounds of the invention may contain heterocyclic substituents that are 5- or 6-membered ring heterocycles containing 1, 2 or 3 heteroatoms each independently selected from O, N and S and additionally having 0 or 1 oxo groups and 0 or 1 fused benzo rings. A nonexclusive list containing specific examples of such heterocycles are as follows:

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-10-

salts with amino acids such as arginine, lysine, ornithine, and so forth. Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl halides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; aralkyl halides like benzyl bromide and others. Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts are also useful, such as in isolating or purifying the product.

The salts may be formed by conventional means, such as by reacting the free base form of the product with one or more equivalents of the appropriate acid in a solvent or medium in which the salt is insoluble, or in a solvent such as water, which is removed *in vacuo* or by freeze drying or by exchanging the anions of an existing salt for another anion on a suitable ion-exchange resin.

Estrogen Receptor Binding Measurements

Abbreviated Procedure for Fluorescence Polarization Estrogen Receptor (ERFP) Binding Assay

15 A homogeneous mix-and-measure estrogen receptor (ER) binding assay which utilizes fluorescence polarization (FP) technology is used to identify compounds with affinity for the estrogen receptor. Purchased from PanVera (Madison, WI), assay reagents include purified human recombinant ER α , human recombinant ER β , ES2 screening buffer (100mM potassium phosphate, pH 7.4, 100 μ g/mL bovine gamma globulin), and FluormoneTM ES2.

20 FluormoneTM ES2, whose formulation is proprietary to PanVera, is a fluorescein-tagged, estrogen-like molecule which exhibits approximately equal affinity for ER α and ER β .

For competition binding experiments, dilutions of test compounds are prepared at 2x the final assay concentration in 0.2% DMSO in ES2 Screening buffer on TECAN Genosys, and 25 μ L compound / well is dispensed into black Costar $\frac{1}{2}$ volume 96-well plates.

25 Dependent upon a lot specific K_d determination, 10-40 nM ER α or 10-40 nM ER β and 1nM Fluormone ES2 are then added to these plates in a final assay volume of 50 μ L/well. Plates are gently shaken for at least 5 minutes to mix and incubated for at least 1 hr 45 minutes to achieve equilibrium. (Reaction mixtures are stable for up to 5 hours). After centrifugation to remove air bubbles, plates are read on an LJL Analyst or Acquest equipped with Criterion

30 software at the following settings: Fluorescence Polarization Mode; Static Polarizer on Excitation Side; Dynamic Polarizer on Emission Side; Excitation λ = 485 +/-10 nm; Emission λ = 520 +/-12.5 nm.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-11-

Polarized fluorescence intensity values are collected and subsequently converted electronically to millipolarization (mp) values. Following data reduction and normalization with Excel and/or Prism software, % Ctrl values at the various test concentrations are used to obtain IC_{50} values via non-linear regression analysis of a four-parameter logistic equation.

5 Because ligand depletion is a consideration in this assay (~40-60% input ES2 is bound in the assay), IC_{50} values are converted to K_i values through application of the Kenakin formula, as outlined in the reference below, rather than via the more routinely-used Cheng-Prusoff formula.

Reference: Bolger et al., Rapid Screening of Environmental Chemicals for Estrogen Receptor Binding Capacity, Environmental Health Perspectives:106 (1998), 1-7.

Cell-based assay for ER transcriptional activity:

ERs are ligand-dependent transcription factors that bind the promoter regions of genes at a consensus DNA sequence called the estrogen responsive element (ERE). The ER agonist or antagonist activity of a drug was determined by measuring the amount of reporter enzyme activity expressed from a plasmid under the control of an estrogen-responsive element when cells transiently transfected with ER and the reporter plasmid were exposed to drug. These experiments were conducted according to the following methods.

Plasmids:

Estrogen Receptors alpha (α ER, Gen Bank accession #M12674), and beta (β ER, Gen Bank # X99101) were cloned into the expression vector pSG5 (Stratagene) and pcDNA3.1. A trimer of the vitellogenin-gene estrogen response element (vitERE) was synthesized as an oligonucleotide and attached to a beta-globin basal promoter in a construct named pERE3gal. This response element and promoter were removed from pERE3gal by digestion with the endonucleases SpeI (filled with Klenow fragment) and HindIII. This blunt/ Hind III fragment was cloned into the β -galactosidase (β -gal) enhancer reporter plasmid (pBGALenh, Stratagene). α ER and β ER plasmids were purified using a the Endo Free Maxi Kit (Qiagen), and the DNA concentration and purity (A260/280 ratio) were determined spectrophotometrically (Pharmacia). Only DNA with A260/280 ratio of 1.8 and a concentration of >1ug/uL was used for transfections.

30 Vitellogenin Response Element Sequence:

CTAGTCTCGAGAGGTCACTGTGACCTAGATCTAGGTCACTGTGACCTAGATCTA
GGTCACTGTGACCTAC

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-12-

=*SpeI* overhang=*XhoI* site=AflII overhang

= ERE consensus

=*spacer Bgl II*

5

Cells:

All Transfections are performed in 293 cells (Human Embryonic Kidney cells ATCC # CRL-1573). Cells are grown in DMEM supplemented with 10%FBS, glutamine, sodium pyruvate and penicillin/streptomycin. Cells are grown to 80% confluency and split 1:10 or

10

Transfection:

1. 293T cells are split the night before onto collagen I 150mm plates (Biocoat Becton Dickinson #354551) at 5 million cells per plate in phenol red-free DMEM (Mediatech 17-205-CV) 10% FBS charcoal stripped (biocell #6201-31) with supplements.
- 15 2. The next day the media is changed, 1 hour prior to transfection, to fresh phenol red-free DMEM 10% FBS (charcoal stripped) and supplements.
3. Transfections are performed using the Profection Kit from Promega #E1200, this kit is based on calcium phosphate mediated transfection. Reagents are added in sterile polystyrene tubes in the following order:

20

Solution A.

20ug ER alpha or beta (in pcDNA3.1)

50ug Reporter (pERE3 betaGal)

1.5ML Sterile Water

186uL CaCl₂

25

* Mix gently

Solution B

1.5ml 2XHBSS

4. Using a vortex set on low add solution A to solution B dropwise. The resulting solution should become milky in color. It is important to get thorough mixing at this point. Let
- 30 solution stand 30 min. Vortex before adding to cells.
5. Add the mixture to 150mm plates dropwise. Mix well by rocking plates back and forth and side to side gently. View cells under 20x magnification, a very fine precipitate should be

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-13-

seen floating on and above cells after an hour. If you do not observe this the transfection will not work well. Incubate 18-20 hours.

Receptor Stimulation:

6. The day after transfection cells are washed 2x with PBS Ca Mg free containing 1mM EGTA pH=7.6. Cells are trypsinized for 5 min with 4 ml of trypsin (0.25%) - EDTA. Trypsin is neutralized with 6 ml DMEM (no phenol red) + 10% charcoal stripped FBS. Cells are pelleted at 1000xg for 5min. Cell pellet is resuspended in 10ml DMEM (no phenol red) + 2% charcoal stripped FBS supplemented with glutamine and Penn/Strep and the cells are counted. Additional medium is added to dilute the cell density to 500,000 cells/ml.
7. Cells are plated into 96 well dish (Biocoat BD #354407) at 50 ul of cells per well (=25,000 cells/well), using a multichannel pipettor. Plates are incubated for approx. 2-4 hours to allow cells to attach.
8. Compounds are prepared at concentration of 4 mM in 100% DMSO, then diluted into medium with supplements but no serum. The first 2 dilutions are done in medium with no DMSO, then the remaining dilutions are in medium plus 0.5% DMSO to keep the vehicle constant. Max controls are 10 nM beta-estradiol and background controls are 0.5% DMSO. Compounds are normally tested in the range of 10 uM to 1 nM and are prepared at twice the concentration to be tested. The compounds are added to the cell plates, 50 ul per well. All compounds are tested with an n=4 wells for single poke and n=2 for 9-pt curves.
9. Cells are incubated overnight at 37°C with the compounds.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-14-

Reporter Assay:

1. After 18-24hr of stimulation, 100ul of 7% CPRG cocktail is added to each well, the plate is incubated at 37C for approximately 30 minutes to 2 hours or until the OD reaches between 1.0 and 2.0. The CPRG (Roche 0884308) will turn bright red as Beta Gal cleaves it.
2. The plates are read on a spectrophotometric plate reader (Spectramax, Molecular Devices) at 570 nm and raw absorbances are obtained.

Data is compiled and interpreted with Excel using XLFit or GraphPad Prism to fit concentration-response curves. The EC50 is defined as the concentration at which 50% of the fitted maximum for a compound has been reached.

10X Z Buffer

Sodium Phosphate (dibasic) 1.7 g	600mM
Sodium Phosphate (monobasic) 0.96 g	400mM
Potassium Chloride 149 mg	100mM
Magnesium Sulfate 0.2 mL of 1 molar stock	100mM
BME 0.78 mL	500mM

Bring Final Volume to 20 mL with De-Ionized Water

7% CPRG COCKTAIL**For 50 mLs:**

- add 3.5 mL of 50ml of CPRG
add 3.5 mL of 10x Z Buffer
add 1 mL of 10% SDS
bring to 50 mL with DI water

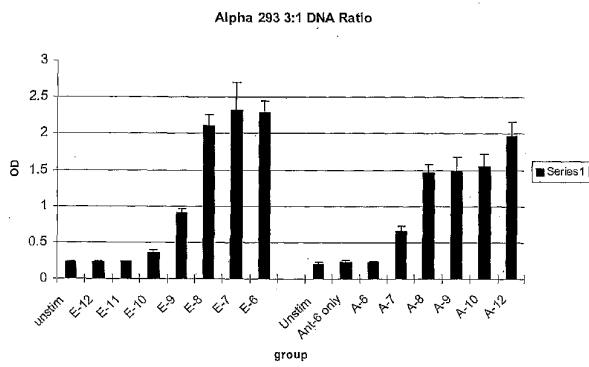
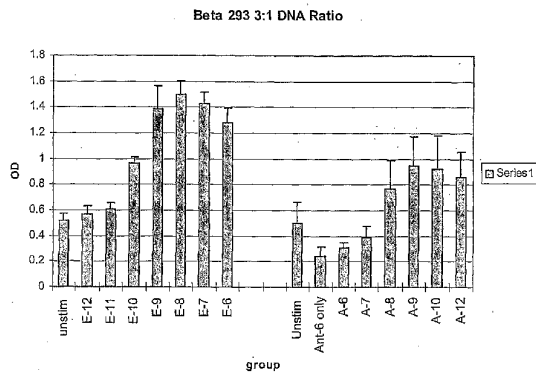
Typical Results:

- Absorbance values illustrating typical concentration-response curves obtained for the ER agonist 17- β -estradiol (E) and the ER antagonist ICI182,780 (A) are plotted below for cells transfected with either cER or β ER.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

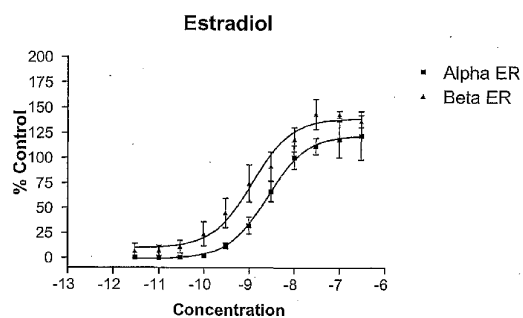
-15-



WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-16-



Alpha	Beta
EC50 2.521e-009	1.159e-009

Administration and Use

Compounds of the present invention are shown to have high selectivity for ER- β over ER- α , and may possess agonist activity on ER- β without undesired uterine effects. Thus, these compounds, and compositions containing them, may be used as therapeutic agents in the treatment of various CNS diseases related to ER- β , such as, for example, Alzheimer's disease.

The present invention also provides compositions comprising an effective amount of compounds of the present invention, including the nontoxic addition salts, amides and esters thereof, which may, serve to provide the above-recited therapeutic benefits. Such compositions may also be provided together with physiologically-tolerable liquid, gel or solid diluents, adjuvants and excipients. The compounds of the present invention may also be combined with other compounds known to be used as therapeutic agents for the above or other indications.

These compounds and compositions may be administered by qualified health care professionals to humans in a manner similar to other therapeutic agents and, additionally, to other mammals for veterinary use, such as with domestic animals. Typically, such

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-17-

compositions are prepared as injectables, either as liquid solutions or suspensions; solid forms suitable for solution in, or suspension in, liquid prior to injection may also be prepared. The preparation may also be emulsified. The active ingredient is often mixed with diluents or excipients which are physiologically tolerable and compatible with the active ingredient.

5 Suitable diluents and excipients are, for example, water, saline, dextrose, glycerol, or the like, and combinations thereof. In addition, if desired the compositions may contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, stabilizing or pH-buffering agents, and the like.

The compositions are conventionally administered parenterally, by injection, for
10 example, either subcutaneously or intravenously. Additional formulations which are suitable for other modes of administration include suppositories, intranasal aerosols, and, in some cases, oral formulations. For suppositories, traditional binders and excipients may include, for example, polyalkylene glycols or triglycerides; such suppositories may be formed from mixtures containing the active ingredient. Oral formulations include such normally employed
15 excipients as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharin, cellulose, magnesium carbonate, and the like. These compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, sustained-release formulations, or powders.

In addition to the compounds of the present invention that display ER- β activity,
20 compounds of the present invention can also be employed as intermediates in the synthesis of such useful compounds.

Synthesis

Compounds within the scope of the present invention may be synthesized chemically
by means well known in the art. The following Examples are meant to show general synthetic
25 schemes, which may be used to produce many different variations by employing various commercially available starting materials. These Examples are meant only as guides on how to make some compounds within the scope of the invention, and should not be interpreted as limiting the scope of the invention.

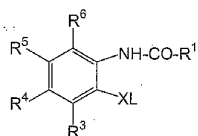
In another aspect, the present invention provides a process for preparing the compounds of the
30 formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) cyclising a compound of the formula:

WO 02/051821

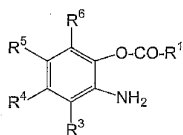
PCT/SE01/02855

-18-



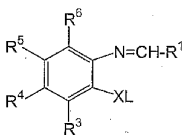
wherein X, R¹, R³-R⁶ are as defined hereinabove and L is hydrogen or a leaving group; or

- 5 b) for preparing compounds wherein X is O, cyclising a compound of the formula:



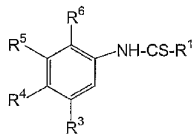
wherein R¹, R³-R⁶ are as defined hereinabove or:

10. c) cyclising a compound of the formula:



- 15 wherein X, R¹, R³-R⁶ are as defined hereinabove and L is hydrogen or a leaving group; or

d) for preparing compounds wherein X is S, cyclising a compound of the formula:



- 20 wherein R¹, R³-R⁶ are as defined hereinabove;

and thereafter, if necessary:

- i) forming a pharmaceutically acceptable salt;

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-19-

- ii) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I).

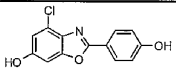
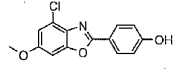
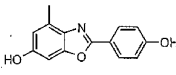
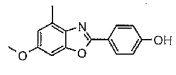
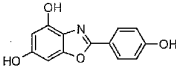
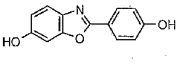
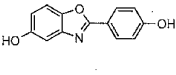
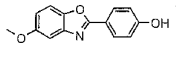
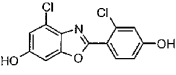
5

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-20-

Examples

Example	Structure	Synthetic Method	HPLC (min)	MS (MH ⁺)
1		A, B, C	1.99	262
2		A, B		276
3		B, C		242
4		B		256
5				244
6		B		228
7		B, C		226 (M-H)
8		B		242
9		D, E, F, G, H, I	2.32	296

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-21-

Example	Structure	Synthetic Method	HPLC (min)	MS (MH ⁺)
10		F, G, H, I, J	2.29	308
11		F, G, H, I, J	2.18	321
12		F, G, H, I, J	2.30	341
13		F, G, H, I, J, K	2.26	354
14		D, E, G, H, I	2.07	262
15		G, H, I	2.03	242
16		Ref. 1, F, G, H, I	2.25	256
17		Ref. 1, F, G, H, I	2.36	276
18		Ref. 1, D, E, F, G, H, I	2.02	276

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-22-

Example	Structure	Synthetic Method	HPLC (min)	MS (MH ⁺)
19		D, E, F, G, H, I	2.17	278
20		F, G, H, I	1.82	258
21		J, F, G, H, K, L, I	2.89	290
22		J, F, G, H, M, I	253	2.06
23		J, F, G, H, I, N	2.04	271
24		D, E, J, F, G, H, I	2.30	341
25		J, F, G, H, I	2.32	322
26		D, E, J, F, G, H, K, I	2.24	388
27		J, F, G, H, K, I	2.22	368

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

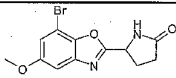
-23-

Example	Structure	Synthetic Method	HPLC (min)	MS (MH ⁺)
28		D, E, J, F, G, H, I, M	2.05	287
29		I, F, G, H, K, L, M	2.02	267
30		D, E, J, F, G, H, I, O	1.92	278
31		P, F, G, H, I	2.18	308
32		Q, R, I	1.20	237
33		C	2.44	290.3, 292.3
34		J, F, Q, R, I	2.69	359
35		B	1.80	252.4

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-24-

Example	Structure	Synthetic Method	HPLC (min)	MS (MH ⁺)
36			1.84	352.2, 354 (90%) (MH ⁺ ; CH ₃ CN); 311.2, 313 (20%) (MH ⁺)

Biological data for representative compounds of this invention:

Example	FP β-ER K _i (nM)	FP α-ER K _i (nM)	FP Selectivity
1	1.7	18	10
3	4.8	121	25
5	290	1000	3
7	5.8	82	14
8	148	477	3
10	0.38	5.6	15
12	1.8	54	30
22	1.2	14	12
23	646	2200	3

Example	ERE β-ER EC ₅₀ (nM)	ERE β-ER Max	ERE α-ER EC ₅₀ (nM)	ERE α-ER Max	ERE Selectivity
1	1.2	98	61	103	52
3	23	89	497	102	22
5	1000	98	1000	102	1.8
7	1.4	95	25	116	18
8					

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-25-

Example	ERE β -ER	ERE β -ER	ERE α -ER	ERE α -ER	ERE
	EC ₅₀ (nM)	Max	EC ₅₀ (nM)	Max	Selectivity
10	0.017	103	6.0	109	363
12	0.5	81	76	37	153
22	0.616	98	6.4	83	10
23	298	86	1000	78	14

Chemical Syntheses

The HPLC conditions used are the following unless stated otherwise: HPLC 2.1 x 50 mm C₈ 5 μ m Zorbax Stablebond column; flow rate 1.4 mL/min, linear gradient from 15% B to 90% B over 4.0 min; A= water, 0.05% TFA; B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.05% TFA, UV detection at 254 nm or DAD and positive ionization mass spectrometry detection.

TFA: trifluoroacetic acid

DMSO: dimethylsulfoxide

DEAD: diethyl azodicarboxylate

10 PPh₃: triphenylphosphine

EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid

BBr₃: boron tribromide**Example 1: 4-Chloro-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzoxazole**

1) Synthetic method A: Synthesis of 2-amino-3-chloro-5-methoxyphenol

15 A solution of 3-chloro-5-methoxy-2-nitrophenol [1] (450 mg) and tin(II) chloride dihydrate (2 g, 4 eq.) in ethyl acetate (30 mL) was heated under reflux for 4 h. The mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and aqueous potassium fluoride. The mixture was filtered through celite. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent afforded the title compound (280 mg) as a pale solid. NMR

20 (DMSO-*d*₆): 9.74 (m, 1H), 6.33 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.30 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 4.19 (m, 2H), 3.60 (s, 3H).

Reference 1: Hodgson, Wignall, *J. Chem. Soc.*, **1928**, 330. Prepared from 1-chloro-3,5-dimethoxybenzene by nitration with concentrated nitric acid in acetic anhydride below 10 °C to give 1-chloro-3,5-dimethoxy-2-nitrobenzene, and subsequent reaction with boron

25 tribromide (1 eq.) in dichloromethane from -78 °C to 0 °C.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-26-

2) Synthetic method B: Synthesis of 4-chloro-2-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxybenzoxazole
(Example 2)

A solution of 2-amino-3-chloro-5-methoxyphenol (270 mg) and ethyl 4-hydroxybenzimidate hydrochloride (376 mg, 1.2 eq.) in absolute ethanol (5 mL) was heated under reflux for 4 h. The mixture was cooled, partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the residue was triturated with methanol to give the title compound (130 mg) as a light orange solid. NMR (DMSO-*d*₆): 10.35 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.39 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.10 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 6.96 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 3.85 (s, 3H); MS: 276 (MH⁺).

3) Synthetic method C: Synthesis of 4-chloro-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzoxazole

To a suspension of 4-chloro-2-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxybenzoxazole (240 mg) in dichloromethane (5 mL) cooled at -78 °C was added boron tribromide (5 mL, 1M solution in dichloromethane, 5.7 eq.). The mixture was stirred at -78 °C for 10 min, warmed to room temperature and stirred for 3 h. The mixture was poured onto ice/water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. Chromatography on a silica gel column (eluant: acetone-dichloromethane, gradient from 0:100 to 5:95) and trituration of the resulting solid in dichloromethane afforded the title compound (53 mg) as a solid. NMR (DMSO-*d*₆): 10.31 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 6.87 (s, 1H); MS: 262 (MH⁺); HPLC t_R: 1.99 min.

Example 3: 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-methylbenzoxazole

1) Synthesis of 2-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxy-4-methylbenzoxazole (Example 4)

According to synthetic method B, from 2-amino-5-methoxy-3-methylphenol [2] (440 mg) was obtained the title compound (340 mg) as a light orange solid. MS: 256 (MH⁺).

Reference 2: Musso H; Beecken H, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 585; made from 3,5-dimethoxytoluene by nitration and monodeprotection of the 3-methoxy with BBr₃; similarly to Ref. 1 followed by reduction of the nitro group to the amino by hydrogenation with palladium on charcoal.

2) According to synthetic method C, the above compound (220 mg) was converted to 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-methylbenzoxazole (112 mg) as a light pinkish powder. NMR (DMSO-*d*₆): 10.14 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.92 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.46 (s, 3H); MS: 242 (MH⁺).

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-27-

Example 5: 4,6-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzoxazole

A mixture of 1-nitro-2,4,6-trihydroxybenzene (1 g) and 10% palladium on charcoal (200 mg) in absolute ethanol (10 mL) was stirred for 18 h at room temperature under a 50-PSI atmosphere of hydrogen. The solids were filtered rapidly. To the resulting filtrate was added ethyl 4-hydroxybenzimidate hydrochloride (1.17 g). The mixture was heated at reflux for 5 h under nitrogen, cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and brine, and dried over MgSO₄. Chromatography on silica gel (eluant: acetone - dichloromethane, gradient 10:90 to 20:80) and trituration of the resulting solid with ether afforded the title compound (28 mg) as a light pinkish solid. NMR (DMSO-*d*₆): 10.15 (m, 2H), 9.53 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.92 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.48 (d, 1H, J= 1.5 Hz), 6.26 (d, 1H, J= 1.5 Hz); MS: 244 (MH⁺).

Example 6: 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzoxazole

According to synthetic method B except that pyridine (300 μL) was added, from 4-aminoresorcinol hydrochloride (435 mg) and ethyl 4-hydroxybenzimidate hydrochloride was obtained the title compound (432 mg) as an off-white solid. The work-up of the reaction was modified as follows: After completion of the reaction, the mixture was diluted with ether and water, and filtered. The solids were washed with water and ether, and dried under high vacuum. NMR (DMSO-*d*₆): 10.23 (s br, 1H), 9.76 (s br, 1H), 7.95 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.50 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.05 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.94 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 6.81 (dd, 1H, J= 8.4 Hz, J'= 1.8 Hz); MS: 228 (MH⁺).

Example 7: 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzoxazole

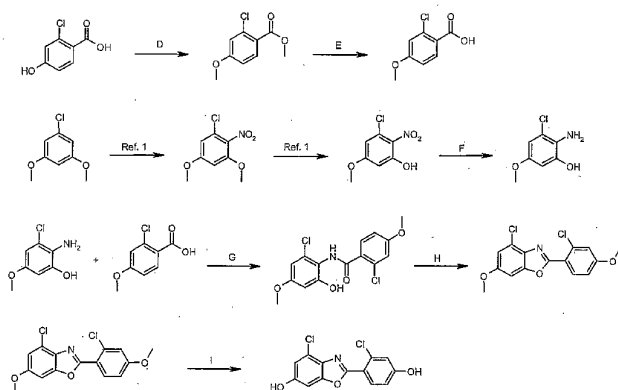
According to synthetic method B, from 2-amino-4-methoxyphenol [3] (500 mg) and ethyl 4-hydroxybenzimidate hydrochloride was obtained 2-(4-hydroxyphenyl)-5-methoxybenzoxazole (676 mg; Example 8). NMR (DMSO-*d*₆): 10.28 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.28 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.94 (m, 3H), 3.82 (s, 3H); MS: 242 (MH⁺). This compound (452 mg) was converted to the title compound (121 mg) according to synthetic method C. NMR (DMSO-*d*₆): 10.24 (s, 1H), 9.42 (s br, 1H), 7.99 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 6.94 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.78 (dd, 1H, J= 9 Hz, J'= 2.1 Hz); MS: 226 (M-H).

30 Reference 3: Lok R, Leone RE, Williams AJ, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3289.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-28-

**Example 9: 4-Chloro-2-(2-chloro-4-hydroxy-phenyl)-benzoxazol-6-ol**

Synthetic method D: Synthesis of 2-chloro-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

- To 2-chloro-4-hydroxy-benzoic acid hydrate (1.1 g) in DMF (20 mL) was added
- 5 K_2CO_3 (2.4 g) and methyl iodide (0.75 mL). After 2 h, water was added to the reaction mixture and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine (3X) and dried over $MgSO_4$. Flash chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate -- hexane afforded 1.13 g (95%) of the title compound as an oil. MS: 201 (MH^+), HPLC t_R : 2.52 min.

- 10 Synthetic method E: Synthesis of 2-chloro-4-methoxy-benzoic acid

To 2-chloro-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (1.1 g) in THF/MeOH/water (12 mL/3 mL/3 mL) at room temperature was added LiOH (461 mg) dissolved in water. After 2 h, the reaction mixture was adjusted to pH 4 with 1N HCl and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine and dried over $MgSO_4$.

- 15 Trituration of the resulting solid in ether afforded 1.0 g (98%) of the title compound. MS: 187 (MH^+), HPLC t_R : 2.04 min.

Synthetic method F: Synthesis of 2-amino-3-chloro-5-methoxyphenol

To 3-chloro-5-methoxy-2-nitrophenol, synthetic method A [1], (200 mg) in 95% EtOH (10 mL) was added 5% Ru/C (20 mg) and hydrazine (0.36 mL). The mixture was placed in an

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-29-

oil bath and heated to 85 °C for 2 h. After reaction cooled, the mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a pad of celite and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 30% ethyl acetate – hexane afforded 138 mg (76%) of the title compound as a solid. MS: 174 (MH⁺), HPLC t_R: 0.84 min.

- 5 Synthetic method G: Synthesis of 2-chloro-N-(2-chloro-6-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide.

To 2-chloro-4-methoxy-benzoic acid (100 mg) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added oxalyl chloride (0.05 mL) and 2 drops of DMF. The reaction mixture was allowed to stir for 2 h and then concentrated to dryness. The resulting acid chloride was taken up in CH₂Cl₂ and added drop wise to a cool mixture of 2-amino-3-chloro-5-methoxyphenol (94 mg), 10% Na₂CO₃ (2.5 mL), and CH₂Cl₂ (5 mL) placed in an ice water bath. After 2 h, water was added to the reaction and extracted with additional CH₂Cl₂ and the organic layer was dried over Na₂SO₄. Flash chromatography on silica gel eluting with 0% to 30% ethyl acetate – hexane afforded 100 mg (54%) of the title compound as an solid. MS: 342 (MH⁺), HPLC t_R: 2.54 min.

- 15 Synthetic method H: Synthesis of 4-chloro-2-(2-chloro-4-methoxy-phenyl)-6-methoxy-benzooxazole

Reference 4. Wang, F.; Hauske, J. R.; *Tetrahedron Lett.* 1997, 38 (37) 6529-6532

2-Chloro-N-(2-chloro-6-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide (40 mg) was completely dissolved in THF (5 mL) and PPH₃ (46 mg) was added and the mixture was stirred until all PPH₃ dissolved. To this mixture was added drop wise DEAD (0.03 mL) diluted in THF (0.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 10% to 30% ethyl acetate – hexane afforded 32 mg (85%) of the title compound as a solid. MS: 324 (MH⁺), HPLC t_R: 3.18 min.

- 25 Synthetic method I: Synthesis of 4-chloro-2-(2-chloro-4-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-6-ol

To 4-chloro-2-(2-chloro-4-methoxy-phenyl)-6-methoxy-benzooxazole (52 mg) in CH₂Cl₂ (2 mL) placed in and ice water bath was added drop wise 1.0 M BBr₃ in CH₂Cl₂ (0.96 mL, 6 eq). After the reaction stirred over night, the mixture was placed in an ice water bath and excess MeOH was added drop wise to quench excess BBr₃ and the mixture was stirred for an additional 20 min and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 0%

30

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-30-

to 40% ethyl acetate – hexane afforded 35 mg (74%) of the title compound as a solid. MS: 296 (MH⁺), HPLC t_R: 2.32 min.

Example 10: 7-Bromo-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzoxazol-5-ol

Synthetic method J: Synthesis of 2-bromo-4-methoxy-6-nitro-phenol

- 5 4-Methoxy-2-nitro-phenol (10 g) was dissolved in glacial acetic acid (60 mL) and CH₃CO₂Na (8.2 g) was added. Next, bromine (3 mL) dissolved in glacial acetic acid (12 mL) was added drop wise to the stirring solution at room temperature. After complete addition of bromine, the mixture was stirred for 30 min at room temperature and then placed in an oil bath at 75 °C for 2 h. After reaction mixture cooled to room temperature, concentrated HCl
- 10 (500 mL) was slowly added to the mixture followed by addition of ethyl acetate (500 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with water, brine, dried (Na₂SO₄). Flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate – hexane afforded 8.8 g (60%) of the title compound as a solid. MS: 218 (MH⁺ -30), HPLC t_R: 2.40 min.

- 15 According to synthetic methods F, G, H (except the reaction mixture was heated in an oil bath at 85 °C for 2h), and I was obtained 7-bromo-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzoxazol-5-ol. MS: 308 (MH⁺), HPLC t_R: 2.29 min. NMR (DMSO-*d*₆): 10.34 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.95-7.04 (m, 4H).

Example 12: 7-Bromo-2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-benzoxazol-5-ol

- 20 According to synthetic methods J (using 4-methoxy-2-nitro-phenol), F, G (using 3-chloro-4-methoxy-benzoic acid), H (except the reaction mixture was heated in an oil bath at 85 °C for 2h), and I the title compound was obtained. MS: 341 (MH⁺), HPLC t_R: 2.30 min. NMR (DMSO-*d*₆): 11.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H).

25 **Example 13: 2-(4-Hydroxy-phenyl)-7-iodo-benzoxazol-5-ol**

Synthetic method K: Synthesis of 7-iodo-5-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzoxazole

- To 7-bromo-5-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzoxazole (100 mg, from example 10, synthetic methods F, G, H, J), was added CuI (285 mg), KI (497 mg) and DMSO (5 mL). The mixture was placed in an oil bath and heated to 180 °C for 4 h. The mixture was cooled
- 30 to room temperature and diluted with ethyl acetate and washed with brine (3X), dried (MgSO₄), and concentrated. The crude solid was taken up in ethyl acetate and filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated to dryness. Flash chromatography on silica gel

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-31-

eluting with 20% ethyl acetate – hexane afforded 80 mg (70%) of the title compound as a solid. MS: 382 (MH⁺), HPLC t_R: 3.00 min.

According to synthetic method I was obtained 2-(4-Hydroxy-phenyl)-7-iodo-benzooxazol-5-ol. MS: 354 (MH⁺), HPLC t_R: 2.26 min.

5 **Example 21: 7-Chloro-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-5-ol**

Synthetic method L: Synthesis of 7-chloro-5-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzooxazole

To 7-iodo-5-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzooxazole (150 mg) in DMF (6 mL) was added CuCl (195 mg). The mixture was placed in an oil bath and heated to 150 °C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate and washed
10 with 1N HCl, brine (3X), dried (MgSO₄), and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate – hexane afforded 100 mg (88%) of the title compound as a solid. MS: 290 (MH⁺), HPLC t_R: 2.89 min.

According to synthetic method I was obtained 7-chloro-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-5-ol. MS: 262 (MH⁺), HPLC t_R: 2.09 min.

15 **Example 22: 5-Hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazole-7-carbonitrile**

Synthetic method M: Synthesis of 5-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazole-7-carbonitrile

To 7-bromo-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-5-ol (96 mg) in DMF (3 mL) was added CuCN (84 mg). The mixture was placed in an oil bath and heated to 150 °C for 3 h.
20 The mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate and washed with 1N HCl, saturated aqueous EDTA, brine (3X), dried (Na₂SO₄), and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate – hexane afforded 20 mg (25%) of the title compound as a solid. MS: 253 (MH⁺), HPLC t_R: 2.06 min.

Example 23: 5-Hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazole-7-carboxylic acid amide

25 Synthetic method N: Synthesis of 5-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzooxazole-7-carbonitrile

To 7-bromo-5-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzooxazole (200 mg) in DMF (5 mL) was added CuCN (80 mg). The mixture was placed in an oil bath and heated to 150 °C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate and
30 washed with 1N HCl, brine (3X), dried (Na₂SO₄), and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate – hexane afforded 85 mg (50%) of the title compound as a solid. MS: 281 (MH⁺), HPLC t_R: 2.71 min.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-32-

According to synthetic method I was obtained 5-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazole-7-carboxylic acid amide by residual acid hydrolysis of the nitrile substituent upon concentration of the crude reaction mixture. MS: 271 (MH⁺), HPLC t_R: 2.04 min.

Example 30: 2-(2-Cyano-4-hydroxy-phenyl)-5-hydroxy-benzooxazole-7-carbonitrile

5 Synthetic method O: Synthesis of 2-(2-cyano-4-hydroxy-phenyl)-5-hydroxy-benzooxazole-7-carbonitrile

To 2-(2-chloro-4-hydroxy-phenyl)-7-iodo-benzooxazol-5-ol (279 mg) in DMF (5 mL) was added CuCN (97 mg). The mixture was placed in an oil bath and heated to 150 °C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate and washed
10 with 1N HCl, saturated aqueous EDTA, brine (3X), dried (Na₂SO₄), and concentrated. Material was purified by preparative LC/MS. MS: 278 (MH⁺), HPLC t_R: 1.92 min. The HPLC conditions used are the following: HPLC Waters Corp. Novapak HRTM C 18 RCM 40 X 100 mm 6µm particle; flow rate 40 mL/min, linear gradient from 35% B to 65% B over 15 min; A= water, 0.1% TFA; B= MeOH, UV detection at 254 nm and positive ionization mass
15 spectrometry detection

Example 31: 6-Bromo-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-5-ol

Synthetic method P: Synthesis of 1-bromo-2,5-dimethoxy-4-nitro-benzene

The title compound was synthesized according to the methods describe by Reference
5: Jean-Luc Grenier, Jean-Pierre Catteau and Philippe Cotelte, *Synthetic Communications*,
20 29(7), 1201-1208 (1999).

According to synthetic methods F, G, H and I, was obtained 6-bromo-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzooxazol-5-ol. MS: 308 (MH⁺), HPLC t_R: 2.18 min.

Example 32: 4-(6-Hydroxy-benzooxazol-2-yl)-thiazolidin-2-one

Reference 6. Steven W. Goldstien and Paul J. Dambek, *J. Heterocyclic Chem.* 1990, 27, 225.

25 Synthetic method Q: Synthesis of 2-oxo-thiazolidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-amide

To 2-oxo-thiazolidine-4-carboxylic acid (492 mg) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added oxalyl chloride (0.35 mL) and 2 drops of DMF. The reaction mixture was allowed to stir for 2 h and then concentrated to dryness. The resulting acid chloride was taken up in CH₂Cl₂ and
30 added drop wise to a cool mixture of 2-amino-5-methoxy-phenol (490 mg), Et₃N (1.56 mL), and CH₂Cl₂ (10 mL) placed in an ice water bath. After 2 h, water and CH₂Cl₂ was added to the reaction mixture and layers separated. The organic layer was washed with 1N HCl. To

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-33-

the HCl aqueous layer was added brine and CH_2Cl_2 to salt-out the title compound, the organic layers were combined, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford 448 mg (60%) of the title compound. The crude amide was used directly in the next step. MS: 269 (MH^+), HPLC t_R : 1.37 min.

5 Synthetic method R: Synthesis of 4-(6-methoxy-benzooxazol-2-yl)-thiazolidin-2-one

To 2-oxo-thiazolidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-amide (50 mg) in *p*-xylene (3 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (42 mg). The reaction mixture was refluxed for 2 h and then allowed to cool to room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and water was added. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 3% methanol – methylene chloride afforded 42 mg (90%) of the title compound as a solid. MS: 251 (MH^+), HPLC t_R : 1.60 min.

According to synthetic method I was obtained 4-(6-hydroxy-benzooxazol-2-yl)-thiazolidin-2-one 30 mg (63%). MS: 237 (MH^+), HPLC t_R : 1.20 min.

15 **Example 33: 7-Bromo-2-phenyl-benzooxazol-5-ol**

tert-Butyl-chloro-silane (0.25 mL) was added to a mixture of 2-bromo-4-methoxy-6-nitro-phenol (0.124 g), chromium (II) chloride (0.012 g) and manganese (0) powder (0.137 g) in dimethylformamide (3 mL). The mixture was subjected to microwaves for 4 min at 150 °C. Benzaldehyde (0.06 mL) was added and the reaction was subjected to microwaves for 6 min at 150 °C. Water (0.5 mL) was added, then after 30 min the mixture was filtered through a pad of celite. The above procedure was repeated three more times. The combined filtrate was partitioned between dilute aq. HCl (100 mL) and ethyl acetate (100 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered through celite and concentrated. Chromatography on silica gel (eluant: gradient 0 to 30% ethyl acetate:hexane) afforded 7-bromo-5-methoxy-2-phenyl-benzooxazole (0.13 g). MS: 304 (95%), 306.4 (100%) (MH^+); HPLC t_R : 2.79 min. Reference 7: *J. Org. Chem.* 2001, 66, 991-996. 7-Bromo-5-methoxy-2-phenyl-benzooxazole was deprotected using synthetic method C to give the title compound (0.060 g) after purification on silica gel (eluant: 5 to 30% ethyl acetate:hexane). MS: 290.3, 292.3 (MH^+); HPLC t_R : 2.44 min.

30 **Example 35: 2-(1*H*-Indazol-5-yl)-benzooxazol-6-ol**

1*H*-Indazole-5-carbonitrile hydrochloride (1.5 g) was suspended in ethanol (15 mL) at 0 °C. The mixture was saturated with hydrogen chloride while the temperature was raised to

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-34-

room temperature. The reaction was then left overnight. Diethylether was added and the resulting precipitate, 1*H*-indazole-5-carboximidic acid ethyl ester • 2HCl (1.39 g), was collected and dried in under high vacuum. According to synthetic method B except that pyridine (540 μ L) was added, from 4-amino-benzene-1,3-diol hydrochloride (0.36 mg) and 1*H*-indazole-5-carboximidic acid ethyl ester hydrochloride (0.71 g) was obtained the title compound (0.34 mg) as an off-white solid. The work-up of the reaction was modified as follows: After completion of the reaction, the mixture was diluted with ether and water, and filtered. The solids were washed with water and ether, and dried under high vacuum. MS: 252.4 (MH^+); HPLC t_R : 1.80 min.

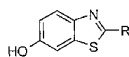
10 **Example 36: 5-(7-Bromo-5-methoxy-benzooxazol-2-yl)-pyrrolidin-2-one**

2-Amino-6-bromo-4-methoxy-phenol (0.40 g), 1,3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (1.06 g), 1-hydroxybenzotriazole (0.50 g), dimethylaminopyridine (0.22 g) and DL-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid (0.25 g) were reacted together in methylene chloride (7.3 mL). After 3 h, the reaction was diluted with methylene chloride (10 mL) and washed successively with 1N HCl (10 mL), sat. aq. NaHCO₃ (10 mL), sat. aq. NaCl (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered through celite and concentrated. Chromatography on silica gel (eluant: 0 to 20% methanol:methylene chloride) afforded 5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-bromo-2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-amide (0.18 g). MS: 370.2 (100%), 372.2 (90%) (MH^+); HPLC t_R : 1.51 min. 5-Oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-bromo-2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-amide was cyclized according to synthetic method R to obtain the title compound (0.09 g) after purification on silica gel (eluant: 0 to 30% methanol:methylene chloride). MS: 352.2 (100%), 354.2 (95%) ($MH^+ + CH_3CN$), 311.2 (20%), 313.2 (20%) (MH^+); HPLC t_R : 1.84 min.

Reference Example 37, 5-Methoxy-2-aminobenzenethiol hydrochloride

25 Prepared following literature procedure: Can. J. Chem. 43,1965, 2610.

Example 38. 6-Hydroxy-2-R-benzothiazol







WO 02/051821

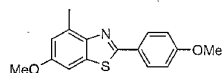
PCT/SE01/02855

-35-

- 5-Methoxy-2-aminobenzenethiol hydrochloride was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone. After triethylamine (1eq) was added, the mixture was stirred at room temperature for 10 min. Acid chloride (1eq) was then added and the mixture was heated at 100 °C for 1h. The mixture was then cooled to room temperature and 1N NaOH was added to pH 9. The solid was
- 5 collected by filtration and washed with water. The solid was further dried on vacuum to give 6-methoxy-2-R-benzothiazol (yield step 1) which was treated with boron tribromide under standard procedure to give 6-hydroxy-2-R-benzothiazol (yield step 2).

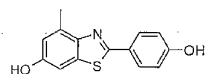
R group				
yield on step 1	68	29	70	85
yield on step 2	66	68	39	85
Mass Spec MH ⁺	234	218	253	297

- 10 **Example 39.** 4-Methyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole



- To a solution of 4-bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (1.0g, 2.86mmol) in dry toluene (25 mL) was added potassium carbonate (4.2g, 30.4 mmol), methylboronic acid (0.92g, 15.3 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.44g, 0.38 mmol). The
- 15 mixture was heated to 100 °C for 24h, then cooled to room temperature. The mixture was diluted with ethylacetate and washed with water, saturated sodium carbonate and brine. After chromatographic purification gave 4-methyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole as a white solid (0.63g, 77% yield). Mass spec: MH⁺=286.

- Example 40.** 4-Methyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole



20

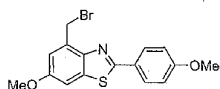
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-36-

4-Methyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (174 mg, 0.61mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 4-methyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (105mg, 67% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ = 258.

Example 41. 4-Bromomethyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole

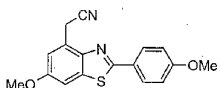


5

4-Methyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.53g, 1.87mmol), N-bromosuccinimide (0.33g, 1.87mmol) and benzoyl peroxide (9mg) were suspended in carbon tetrachloride (6 mL) and refluxed for 3.5h, then cooled to room temperature. Solvent was evaporated and the mixture was purified by chromatography to give 4-bromomethyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.47g, 70% yield) as a white solid. Mass spec: MH^+ = 364.

10

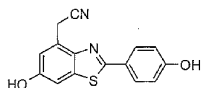
Example 42. 4-Cyanomethyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole



To a solution of 4-bromomethyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.47g, 1.29mmol) in ethanol (6mL) was added a solution of potassium cyanide (0.1g, 1.54mmol) in water (0.5mL). The mixture was refluxed for 1.5h, then cooled to room temperature. Ethanol was evaporated and the mixture was extracted with ethylacetate. After chromatographic purification gave 4-cyanomethyl-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole as a yellow solid (0.29g, 73% yield). Mass spec: MH^+ = 311.

15

Example 43. 4-Cyanomethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole



20

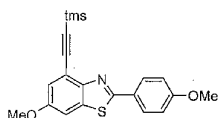
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-37-

4-Methylcyano-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.29g, 0.94mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 4-cyanoethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (116mg, 44% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ = 283.

Example 44. 4-Trimethylsilylacetylene-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole

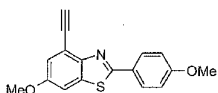


5

4-Bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.3g, 0.857mmol), (trimethylsilyl)acetylene (0.48mL, 3.43mmol), triethylamine (0.48mL, 3.43mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.2g, 0.171mmol) were suspended in THF (6mL) in a sealed tube and heated to 70°C for 24h, then cooled to room temperature. Ethylacetate and water were added, the ethylacetate layer was washed with brine. After chromatographic purification gave 4-trimethylsilylacetylene-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.132g, 42% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =368.

10

Example 45. 4-Acetylene-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole



To a solution of 4-trimethylsilylacetylene-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.216g, 0.588mmol) in THF (5mL) was added 1N sodium hydroxide (1.18mL, 1.18mmol) and the solution was stirred at room temperature for 3h. THF was then evaporated. Water and ethylacetate were added. Combined ethylacetate were concentrated. After chromatographic purification gave 4-acetylene-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.113g, 65% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ = 296

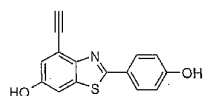
20

Example 46. 4-Acetylene-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

WO 02/051821

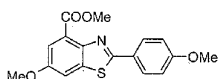
PCT/SE01/02855

-38-



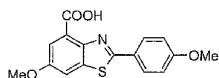
4-Acetylene-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (93mg, 0.315mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 4-acetylene-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (47mg, 46% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ = 268

5 **Example 47.** 4-Methylcarboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole



4-Bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (1.0g, 2.86mmol), triethylamine (0.96mL, 7.15mmol) palladium acetate (31mg, 0.143mmol) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (57mg, 0.143mmol) were suspended in methanol (7mL) and DMSO (7mL). The mixture was heated to 75°C and bubbled with CO for 20min. The mixture was then heated under CO for 48h. After cooling to room temperature, brine was added. The mixture was extracted with ethylacetate. Combined ethylacetate were concentrated. After chromatographic purification gave 4-methylcarboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.37g, 39% yield) as a white solid. Mass spec: MH^+ = 330.

15 **Example 48.** 4-Carboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole



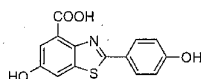
To a solution of 4-methylcarboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.37g, 1.12mmol) in THF (6mL) and water (3mL) was added 1N sodium hydroxide (2.24mL, 2.24mmol) and the solution was stirred at room temperature for 24h. THF was then evaporated. 1 N HCl was added to PH 1. The solid was collected by filtration and washed with water to give 4-carboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.29g, 82% yield) as a white solid. Mass spec: MH^+ = 316.

Example 49. 4-Carboxy-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

WO 02/051821

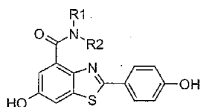
PCT/SE01/02855

-39-



- 4-Carboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (50mg, 0.159mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 4-carboxy-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (34mg, 74% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =288. ¹H NMR (DMSO-d₆): 10.24 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, 2H).

Example 50. 4-Carboxamide-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole



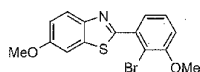
- 4-Carboxy-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (1eq), 1-hydroxybenzotriazole (2.4eq), dimethylamine or methylamine (3.7eq) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.3eq) were suspended in DMF and stirred at room temperature for 5 min. Triethylamine (4.1eq) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. [when R₁=R₂=H, only 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.05eq) and 1-hydroxybenzotriazole ammonia (2.46eq) were added]. Saturated sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethylacetate. Combined ethylacetate were washed with brine, concentrated. After chromatographic purification gave the product (yield step 1) which was further treated with boron tribromide under standard condition to give 4-carboxamide-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (yield step 2).

R ₁ /R ₂	R ₁ =R ₂ =Me	R ₁ =H, R ₂ =Me	R ₁ =R ₂ =H
yield on step 1	86	67	91
yield on step 2	100	70	44
Mass Spec MH ⁺	315	301	287

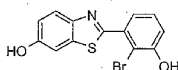
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

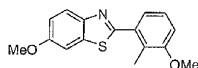
-40-

Example 51. 6-Methoxy-2-(2-bromo-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole

5-Methoxy-2-aminobenzenethiol hydrochloride (83g, 4.33mmol) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10mL). After triethylamine (0.60mL, 4.33mmol) was added, the mixture was stirred at room temperature for 10 min. 2-Bromo-3-methoxybenzoyl chloride (1.08g, 4.33mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10mL) was then added and the mixture was heated at 100 °C for 40min. The mixture was cooled to room temperature and 1N NaOH was added to PH 9. The mixture was extracted with ethylacetate and combined ethylacetate were washed with brine, concentrated. After chromatographic purification gave 6-methoxy-2-(2-bromo-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.98g, 65% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =350.

Example 52. 6-Hydroxy-2-(2-bromo-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

6-Methoxy-2-(2-bromo-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.144g, 0.411mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 6-hydroxy-2-(2-bromo-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (35mg, 26% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =322.

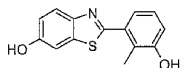
Example 53. 6-Methoxy-2-(2-methyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole

To a solution of 6-methoxy-2-(2-bromo-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.128, 0.366mmol) in dry toluene (4 mL) was added potassium carbonate (0.404g, 2.92 mmol), methylboronic acid (88mg, 1.47mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (42mg, 0.036mmol). The mixture was heated to 100 °C for 3h, then cooled to room temperature. The mixture was diluted with ethylacetate and washed with water, saturated sodium carbonate and brine. After chromatographic purification gave 6-methoxy-2-(2-methyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (66mg, 63% yield) as a white solid. Mass spec: MH^+ =286.

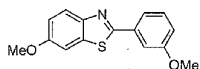
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

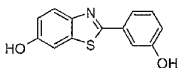
-41-

Example 54. 6-Hydroxy-2-(2-methyl-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

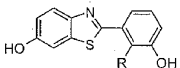
6-Methoxy-2-(2-methyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (64mg, 0.224mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 6-hydroxy-2-(2-methyl-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (52mg, 90% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =258.

Example 55. 6-Methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-benzothiazole

To a solution of 6-methoxy-2-(2-bromo-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.182, 0.52mmol) in dry DMF (3 mL) was added cesium carbonate (0.51g, 1.57 mmol), triethylborane (0.58mL, 1M in THF, 0.58mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium dichloride dichloromethane (18mg, 0.022mmol). The mixture was heated to 50 °C for 24h, then cooled to room temperature. Saturated sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethylacetate. Combined ethylacetate were washed with brine, concentrated. After chromatographic purification gave 6-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (54mg, 38% yield) as a white solid. Mass spec: MH^+ =272.

Example 56. 6-Hydroxy-2-(3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

6-Methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (54mg, 0.199mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give 6-hydroxy-2-(3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole (15mg, 31% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =244.

Example 57. 6-Hydroxy-2-(2-R-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

WO 02/051821

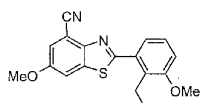
PCT/SE01/02855

-42-

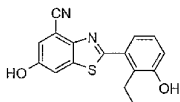
5-Methoxy-2-aminobenzenethiol hydrochloride (1eq) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone. After triethylamine (1eq) was added, the mixture was stirred at room temperature for 10 min. 2-R-3-methoxybenzoyl chloride (1eq) in 1-methyl-2-pyrrolidinone was then added and the mixture was heated at 100 °C (reaction time in the table). The mixture was cooled to room temperature and 1N NaOH was added to PH 9. The mixture was extracted with ethylacetate and combined ethylacetate were washed with brine, concentrated. After chromatographic purification gave 6-methoxy-2-(2-R-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (yield step 1) which was treated with boron tribromide under standard condition to give the title compound (yield step 2).

R group	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Reaction time on step 1	45min	300min	30min
Yield on step 1	49	25	15
Yield on step 2	77	100	43
Mass spec MH^+	272	286	284

10

Example 58. 4-Cyano-6-methoxy-2-(2-ethyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole

The procedure was the same with 4-cyano-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole except using 2-ethyl-3-methoxy-benzoyl chloride instead of p-anisoyl chloride. Mass spec:

15 $\text{MH}^+=325$.**Example 59. 4-Cyano-6-hydroxy-2-(2-ethyl-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole**

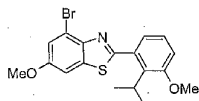
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-43-

4-Cyano-6-methoxy-2-(2-ethyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.1g, 0.31mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give the title compound (30mg, 33% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =297.

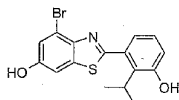
Example 60. 4-Bromo-6-methoxy-2-(2-isopropyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole



5

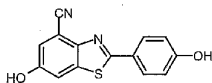
The procedure was the same with 4-bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole except using 2-isopropyl-3-methoxy-benzoyl chloride instead of p-anisoyl chloride. Mass spec: MH^+ =392.

Example 61. 4-Bromo-6-hydroxy-2-(2-isopropyl-3-hydroxy-phenyl)-benzothiazole



10

4-Bromo-6-methoxy-2-(2-isopropyl-3-methoxy-phenyl)-benzothiazole (60mg, 0.153mmol) was treated with boron tribromide under standard condition to give the title compound (30mg, 54% yield) as a yellow solid. Mass spec: MH^+ =364.



15 **Example 62.** 4-Cyano-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

4-Cyano-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.18g, 0.61 mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 5.0mL) and stirred at room temp under nitrogen for 18.0 hr. Reaction was poured into aqueous hydrochloric acid (1M). Solid was collected by filtration and washed with water. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (150 mg, 92%) as a yellow solid. MH^+ =269; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42(s, 1 H), 10.27(s, 1 H), 7.91(d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.77(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36(d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 2 H).

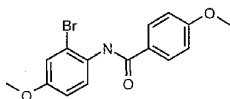
20

The starting 4-Cyano-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole was prepared as follows:

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

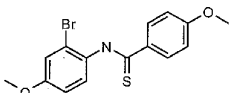
-44-



a. N-(2-Bromo-4-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide

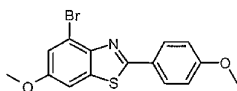
- To a solution containing 2-bromo-4-methoxy-aniline¹ (3.2g, 15.8 mmol) in pyridine (25 mL) was added p-anisoyl chloride (2.82g, 16.5 mmol) dropwise under nitrogen. The reaction was stirred at room temp for 1.0 hr. Reaction was poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. This tan solid was suspended in a solution containing: methanol (10 mL), methylene chloride (30 mL), and ethyl acetate (5 mL), mixed for 5 min, then allowed to sit for 15 min, yielding a white solid. This solid was collected by filtration and dried under vacuum yielding the title compound (1.97g, 37%) as a white solid. Mass spec: MH⁺ =336.

¹Prepared following literature procedure: Tet. (56) 2000, 1469



b. N-(2-Bromo-4-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide

- N-(2-Bromo-4-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide (1.87 g, 5.6 mmol) and Lawesson's reagent (1.35g, 3.3 mmol) were suspended in chlorobenzene (15 mL) and heated to reflux under nitrogen for 3.0 hr. Reaction was cooled, solvent removed under vacuum yielding a yellow-orange solid. Solid was dissolved in ethyl acetate and washed with: 1) 1N HCl, 2) saturated brine. Remove solvent under vacuum. Solid was washed with hexane and dried under vacuum yielding the title compound (1.93g, 98%) as an orange solid. Mass spec: MH⁺ =352.



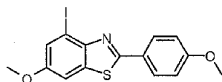
c. 4-Bromo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole

WO 02/051821

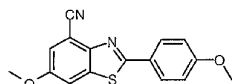
PCT/SE01/02855

-45-

N-(2-Bromo-4-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide (1.5g, 4.25 mmol) was wetted with ethanol (5.0 mL). 30% Aqueous sodium hydroxide (1.0M, 3.4 mL) was added and stirred for 5 min. Water (6.8 mL) was added to provide a final suspension of 10% aqueous sodium hydroxide. Aliquots (1 mL) of this mixture were added at 1 min intervals to a heated (85 °C.)
5 stirred solution containing potassium ferricyanide (5.6g, 17 mmol) in water (50 mL). Reaction was kept at 85 °C for 30 min, and then cooled to room temp. Cold water (120 mL) was added. Mixture was allowed to sit undisturbed for 30 min. Precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum. Solid was washed with ether then dried under vacuum at 35 °C yielding the title compound (1.2g, 80%) as a pale tan solid. Mass spec: MH⁺
10 =350.



d. 4-Iodo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole
4-Bromo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.86g, 2.46 mmol), copper (I)
iodide (2.34g, 12.3 mmol), and potassium iodide (4.08g, 24.6 mmol) were suspended in
15 DMSO (12 mL) and heated to 175 °C under nitrogen for 4 hr, then cooled to room temp.
Reaction was poured cautiously into aqueous hydrochloric acid (1.0M), and extracted with
ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2)
saturated sodium thiosulfate, 3) saturated brine and concentrated in vacuo. Solid was washed
with methylene chloride/hexane (1:1), dried under vacuum yielding the title compound (0.87
20 g, 89%) as a pale orange solid MH⁺ = 398.



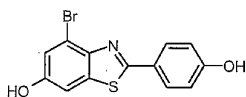
e. 4-Cyano-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole
4-Iodo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (258 mg, 0.65 mmol) and copper (I)
cyanide (87 mg, 0.975 mmol) were suspended in DMF (6.0 mL) under nitrogen and heated to
25 150 °C for 2.0 hr then cooled to room temp. Reaction was poured cautiously into aqueous 1M
hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1)
hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Solid was washed

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-46-

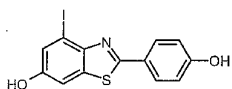
with ether/hexane (1:2), then dried under vacuum yielding the title compound (0.185 g, 96%) as a pale tan solid. $MH^+ = 297$



5

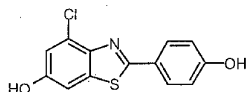
Example 63. 4-Bromo-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole

4-Bromo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (200mg, 0.57 mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 7.5mL) and stirred at room temp under nitrogen for 3.0 hr. Reaction was poured into aqueous hydrochloric acid (1M) and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (184 mg, 100%) as a yellow solid. $MH^+ = 322$



15 **Example 64. 4-Iodo-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole**

4-Iodo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (175mg, 0.44 mmol) [Compound of Example 1d] was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 3.5mL) and stirred at room temp under nitrogen for 72.0 hr. Reaction was poured into aqueous hydrochloric acid (1M) and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (158 mg, 97%) as a yellow solid. $MH^+ = 370$



20 **Example 65. 4-Chloro-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole**

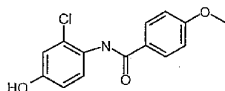
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-47-

4-Chloro-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (0.27g, 0.88mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 7.0mL) and stirred at room temp under nitrogen for 18.0 hr. Reaction was poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Solid was washed with methylene chloride/methanol (97:3, 10 mL), and dried under vacuum yielding the title compound (0.240g, 98%) as a tan solid. Mass spec: $MH^+ = 278$

The starting 4-Chloro-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole was prepared as follows:

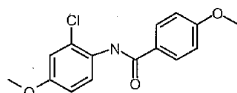


10

a. N-(2-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide

To a solution containing 2-chloro-4-hydroxy-aniline hydrochloride (1.44g, 8 mmol) in pyridine (10 mL) was added p-anisoyl chloride (1.38g, 8.1mmol) dropwise under nitrogen. The reaction was stirred at room temp for 1.0 hr. Reaction was poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. This solid was washed with ether and dried under vacuum yielding the title compound (1.68g, 76%) as a tan solid. Mass spec: $MH^+ = 278$.

15



20

b. N-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide

N-(2-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide (1.83g, 6.59 mmol) and potassium carbonate (1.82g, 13.2 mmol) were suspended in DMF (15 mL). Methyl iodide (0.62 mL, 9.89 mmol) was added and stirred at room temp under nitrogen for 15 min, then heated to 95°C for 18 hr. Reaction was cooled to room temp then poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated $NaHCO_3$, 3) saturated brine and concentrated in vacuo.

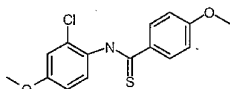
25

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

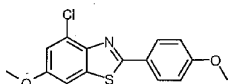
-48-

Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (1.31g, 68%) as a white solid. $MH^+ = 292$



c. N-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide

- 5 N-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide (0.62 g, 2.13mmol) and Lawesson's reagent (0.52g, 1.28mmol) were suspended in chlorobenzene (10 mL) and heated to reflux under nitrogen for 3.0 hr. Reaction was cooled, solvent removed under vacuum yielding a yellow-orange solid which was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (0.60g, 92%) as a yellow solid. Mass spec: $MH^+ = 308$

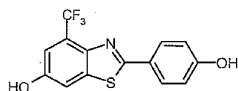


10

d. 4-Chloro-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole

- N-(2-Chloro-4-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide (0.307g, 1 mmol) was wetted with ethanol (4.0 mL). 30% Aqueous sodium hydroxide (10M, 0.8mL) was added and stirred for 5 min. Water (2.4 mL) was added to provide a final suspension of 10% aqueous sodium hydroxide. Aliquots (1 mL) of this mixture were added at 1 min intervals to a heated (85°C.) stirred solution containing potassium ferricyanide (1.32g, 4 mmol) in water (20 mL). Reaction was kept at 85°C for 30 min, and then cooled to room temp. Reaction was poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated $NaHCO_3$, 3) saturated brine and concentrated in vacuo. Solid was washed with ether, dried under vacuum yielding the title compound (0.285g, 93%) as a white solid. Mass spec: $MH^+ = 306$

20



Example 66. 2-(4-Hydroxy-phenyl)- 4-Trifluoromethyl-6-hydroxy-benzothiazole

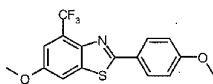
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

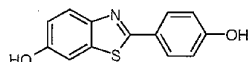
-49-

6-Methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl) 4-Trifluoromethyl--benzothiazole (0.08g, 0.23 mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 5.0mL) and stirred at room temp under nitrogen for 18.0 hr. Reaction was poured into aqueous hydrochloric acid (1M). Solid was collected by filtration and washed with water. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (21 mg, 29%) as a white solid. $MH^+ = 311$

The starting 6-Methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl) 4-Trifluoromethyl--benzothiazole was prepared as follows:



- 10 a. 6-Methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl) 4-Trifluoromethyl--benzothiazole
4-Iodo-6-methoxy-2-(4-Methoxy-phenyl)-benzothiazole (397 mg, 1.0 mmol) [Compound of Example 1d] and copper (0) powder (150 mg, 2.36mmol) were suspended in pyridine (15.0 mL) under nitrogen in a Parr bomb equipped with gas inlet. Trifluoromethyl Iodide (6.0g, 30.6 mmol) was added via the gas inlet. Reaction was heated to 165°C for 48.0 hr then cooled to
- 15 room temp. Remove pyridine under vacuum Reaction was suspended in ethyl acetate/1MHCl (200 mL, 1:1), and filtered. The ethyl acetate extract was washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated NaHCO₃, 3) saturated sodium thiosulfate, 4) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (0.16g, 47%) as a tan solid. Mass spec: $MH^+ = 339$



20

Example 67. 2-(4-Hydroxy-phenyl)-6-hydroxy-benzothiazole

- 6-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (134 mg, 0.49 mmol) and pyridine hydrochloride (1.34g, 11.6 mmol) were heated to 200°C under nitrogen for 40 min, and then cooled to room temp. Reaction was poured cautiously into aqueous hydrochloric acid (1M) and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was washed with ether/hexane
- 25

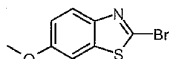
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-50-

(1:4), dried under vacuum yielding the title compound (119 mg, 100%) as a yellow solid. $MH^+ = 244$

The starting 6-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole was prepared as follows:

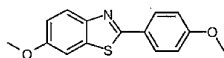


5 a. 2-Bromo-6-methoxy-benzothiazole

To a solution containing dry Copper (II) bromide (2.68g, 12 mmol), tri(ethylene glycol) dimethyl ether (5g) in acetonitrile (150 mL) was added isoamyl nitrite (2 mL, 15 mmol).

Reaction was stirred at room temp under nitrogen for 30 min. To this suspension was added, dropwise, a solution (obtained by sonification) containing 2-amino-6-methoxy-benzothiazole (1.8g, 10 mmol) and tri(ethylene glycol) dimethyl ether (5g) in acetonitrile (50 mL). Reaction was stirred at room temp for 10 min, and then heated to 50°C for 3 hr. Reaction was cooled to room temp, poured cautiously into aqueous 6M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was crystallized from ether/hexane (1:10) yielding the title compound (1.48g, 61%) $MH^+ = 244$

Supernatant solution was concentrated, dried under vacuum yielding 2,7-dibromo-6-methoxy-benzothiazole (0.45g, 14%) as a yellow solid. $MH^+ = 322$



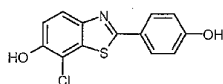
b. 6-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole

20 2-Bromo-6-methoxy-benzothiazole (244 mg, 1 mmol), 4-methoxy-phenyl-boronic acid (198 mg, 1.3 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (58 mg, 0.05 mmol), and cesium fluoride (380 mg, 2.5 mmol) were suspended in acetonitrile (10 mL) and heated to reflux for 90 min under nitrogen. Reaction was cooled to room temp, poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated $NaHCO_3$, 3) saturated brine and concentrated in vacuo. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (271 mg, 100%) as a pale yellow solid. $MH^+ = 272$

WO 02/051821

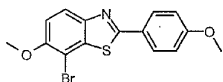
PCT/SE01/02855

-51-

**Example 68. 7-Chloro-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole**

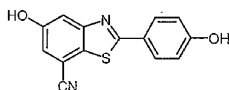
7-Bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (65 mg, 0.186 mmol) and pyridine hydrochloride (1.6g, 13.8 mmol) were heated to 200°C under nitrogen for 45min, and then cooled to room temp. Reaction was poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (51 mg, 99%) as a white solid. $MH^+ = 278$

- 10 The starting 7-Bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole was prepared as follows:



a. 7-Bromo-6-methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole

- 2,7-Dibromo-6-methoxy-benzothiazole (94 mg, 0.29 mmol), 4-methoxy-phenyl-boronic acid (47 mg, 0.31 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (19 mg, 0.015 mmol), and cesium fluoride (110 mg, 0.725 mmol) were suspended in acetonitrile (10 mL) and heated to reflux for 90 min under nitrogen. Reaction was cooled to room temp, poured cautiously into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated $NaHCO_3$, 3) saturated brine and concentrated in vacuo. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (71 mg, 70%) as a white solid. $MH^+ = 350$

**Example 69. 7-Cyano-5-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole**

WO 02/051821

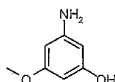
PCT/SE01/02855

-52-

5-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole-7-carbonitrile (0.04g, 0.135 mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 5.0mL) and stirred at room temp under nitrogen for 48 hr. Reaction was poured into aqueous hydrochloric acid (1M) and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated NaHCO₃, 3) saturated brine and concentrated in vacuo. This material was further purified by chromatography on silica yielding the title compound (14 mg, 39%) as a tan solid. Mass spec: MH⁺=296

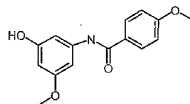
5-Methoxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole-7-carbonitrile (7 mg, 18%) was also obtained as a white solid from this chromatography.

10 The starting 7-Cyano-5-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole was prepared as follows:



a. 3-Amino-5-methoxy-phenol

3,5-Dimethoxy-aniline (1.53g, 10 mmol) and pyridine hydrochloride (6.9g, 60 mmol) were heated to 190°C under nitrogen for 60min, and then cooled to room temp. Reaction was poured cautiously into saturated NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) saturated NaHCO₃, 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (600 mg, 44%) as a tan oil. MH⁺=139



20

b. N-(3-Hydroxy-5-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide

To a solution containing 3-Amino-5-methoxy-phenol (0.59g, 4.28 mmol) in pyridine (5 mL) was added p-anisoyl chloride (0.77g, 4.49 mmol) dropwise under nitrogen. The reaction was stirred at room temp for 18hr. Reaction was cautiously poured into aqueous 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. This tan solid was further purified

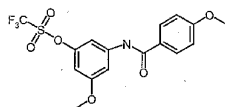
25

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

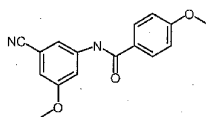
-53-

by chromatography on silica yielding the title compound (0.97g, 83%) as a tan solid. Mass spec: $MH^+ = 274$.



c. Trifluoro-methanesulfonic acid 3-methoxy-5-(4-methoxy-benzoyl amino)-phenyl ester

- 5 To a chilled (0°C) solution containing N-(3-Hydroxy-5-Methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide (0.546g, 2 mmol), diisopropylethyl amine (646 mg, 5 mmol) in methylene chloride (15 mL) was added, dropwise, a solution containing triflic anhydride (0.846g, 3 mmol) in methylene chloride (6 mL) under nitrogen. The reaction was stirred at 0°C for 10 min and then allowed to warm to room temp for 18hr. Reaction was poured cautiously into saturated
- 10 $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) saturated $NaHCO_3$, 2) saturated brine and concentrated in vacuo. This material was further purified by chromatography on silica yielding the title compound (0.44g, 54%) as a tan oil. Mass spec: $MH^+ = 406$.



- 15 d. N-(3-Cyano-5-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide

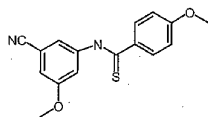
Trifluoro-methanesulfonic acid 3-methoxy-5-(4-methoxy-benzoyl amino)-phenyl ester (0.41g, 1 mmol) and potassium cyanide (0.163g, 2.5 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and heated to 120°C under nitrogen for 18 hr. Reaction was cooled to room temp, poured cautiously into saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were

20 washed with: 1) saturated $NaHCO_3$, 2) hydrochloric acid (1M), 3) saturated brine and concentrated in vacuo. This material was further purified by chromatography on silica yielding the title compound (0.17g, 60%) as a tan solid. Mass spec: $MH^+ = 283$.

WO 02/051821

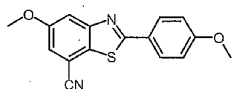
PCT/SE01/02855

-54-



e. N-(3-Cyano-5-methoxy-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide

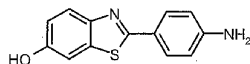
- N-(3-Cyano-5-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamide (80 mg, 0.28 mmol) and Lawesson's reagent (69 mg, 0.17 mmol) were suspended in chlorobenzene (5 mL) and heated to reflux under nitrogen for 3.0 hr. Reaction was cooled, solvent removed under vacuum. Solid was dissolved in ethyl acetate and washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated NaHCO₃, 3) saturated brine and concentrated in vacuo yielding the title compound (83 mg, 100%) as a yellow-orange solid. Mass spec: MH⁺ = 298



10 f. 7-Cyano-5-Methoxy-2-(4-methoxy-phenyl)- benzothiazole

- N-(3-Cyano-5-methoxy-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide (90 mg, 0.30 mmol) was wetted with ethanol (3.0 mL). 30% Aqueous sodium hydroxide (10M, 2.4 mL) was added and stirred for 5 min. Water (4.8 mL) was added to provide a final suspension of 10% aqueous sodium hydroxide. Aliquots (1 mL) of this mixture were added at 1 min intervals to a heated (85 °C) stirred solution containing potassium ferricyanide (398 mg, 1.21 mmol) in water (6 mL). Reaction was kept at 85 °C for 30 min, and then cooled to room temp. Cold water (120 mL) was added. Extract with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated NaHCO₃, 3) saturated brine and concentrated in vacuo. This material was further purified by chromatography on silica yielding the title compound (44 mg, 49%) as a white solid. Mass spec: MH⁺ = 296.

Example 70. 2-(4-Amino-phenyl)-6-hydroxy-benzothiazole



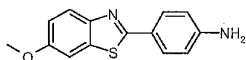
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-55-

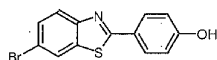
4-(6-Methoxy-benzothiazol-2-yl)-phenylamine (27 mg, 0.105 mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 3.0 mL) and stirred at room temp under nitrogen for 18.0 h. Reaction was poured into saturated NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) saturated NaHCO₃, 2) saturated brine and concentrated in vacuo. This material was further purified by chromatography on silica yielding the title compound (25 mg, 100%) as a tan solid. Mass spec: MH⁺=243

The starting 4-(6-Methoxy-benzothiazol-2-yl)-phenylamine was prepared as follows:



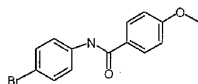
2-Bromo-6-methoxy-benzothiazole (244 mg, 1 mmol) [Example 67], 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-aniline (285 mg, 1.3 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (58 mg, 0.05 mmol), and cesium fluoride (380 mg, 2.5 mmol) were suspended in acetonitrile (10 mL) and heated to reflux for 90 min under nitrogen. Reaction was cooled to room temp, poured cautiously into saturated NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) saturated NaHCO₃, 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Washed solid was further purified by flash chromatography on silica affording the title compound (190 mg, 74%) as a pale yellow solid. MH⁺=272

Example 71. 6-Bromo-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzothiazole



6-Bromo-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole (120 mg, 0.375 mmol) was suspended in boron tribromide (1M in methylene chloride, 7.0 mL) and stirred at room temp under nitrogen for 18.0 h. Reaction was poured into saturated brine and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was washed with hexane, and dried under vacuum yielding the title compound (115 mg, 100%) as a tan solid. Mass spec: MH⁺=306

The starting 6-Bromo-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole was prepared as follows:



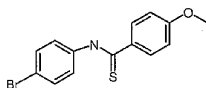
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-56-

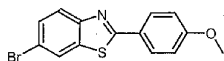
a. N-(4-Bromo-phenyl)-4-methoxy-benzamide

To a solution containing 4-bromo-aniline (1.0g, 7 mmol) in pyridine (7 mL) was added p-anisoyl chloride (0.77 mL, 7.1mmol) dropwise under nitrogen. The reaction was stirred at room temp for 30 min. Reaction was poured cautiously into saturated NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate extracts were washed with: 1) saturated NaHCO₃, 2) saturated brine and concentrated in vacuo. This solid was washed with a solution containing: ether/hexane (1:5, 10 mL), dried under vacuum, yielding the title compound (1.97g, 92%) as a white solid. Mass spec: MH⁺ =306.



10 b. N-(4-Bromo-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide

N-(4-Bromo-phenyl)-4-methoxy-benzamide (1.95g, 6.37 mmol) and Lawesson's reagent (1.55g, 3.82 mmol) were suspended in chlorobenzene (25 mL) and heated to reflux under nitrogen for 3.0 h. Reaction was cooled, solvent removed under vacuum. Solid was dissolved in ethyl acetate and washed with: 1) hydrochloric acid (1.0M), 2) saturated brine and concentrated in vacuo. Residue was further purified by chromatography on silica yielding the title compound (1.85g, 90%) as a yellow-orange solid. Mass spec: MH⁺ =322



c. 6-Bromo-2-(4-methoxy-phenyl)-benzothiazole

N-(4-Bromo-phenyl)-4-methoxy-thiobenzamide (483 mg, 1.5 mmol) was wetted with ethanol (4.0 mL). 30% Aqueous sodium hydroxide (10M, 1.2 mL) was added and stirred for 5 min. Water (2.4 mL) was added to provide a final suspension of 10% aqueous sodium hydroxide. Aliquots (1 mL) of this mixture were added at 1 min intervals to a heated (85 °C.) stirred solution containing potassium ferricyanide (1.98g, 6 mmol) in water (25 mL). Reaction was kept at 85 °C for 30 min, and then cooled to room temp. Cold water (200 mL) was added. Mixture was allowed to sit undisturbed for 30 min. Precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum. Solid was dried under vacuum at 37 °C yielding

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-57-

the title compound (0.45, 93%) as a pale yellow solid. Mass spec: $MH^+ = 320$.

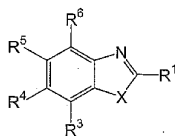
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-58-

CLAIMS:

1. A compound of the formula (I)



for use as an ER- β -selective ligand:

- 5 wherein:

X is O or S;

R¹ is C₁₋₃alkyl, phenyl, benzyl or a 5- or 6-membered ring heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms each independently selected from O, N and S and additionally having 0 or 1 oxo groups and 0 or 1 fused benzo rings, wherein the C₁₋₃alkyl, phenyl, benzyl or heterocycle

- 10 is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents selected from -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro and C₁₋₃haloalkyl;

R³ is -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro and

- 15 C₁₋₃haloalkyl; or R³ is C₁₋₃alkyl containing 1 or 2 substituents selected from -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano and nitro;

R⁴ is -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro or

- 20 C₁₋₃haloalkyl;

R⁵ is -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro or C₁₋₃haloalkyl;

R⁶ is -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a,

- 25 -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro and C₁₋₃haloalkyl; or R⁶ is C₁₋₃alkyl containing 1 or 2 substituents selected from -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano and nitro; and

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-59-

R² is H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₃haloalkyl, phenyl or benzyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 1, for use in treating Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis or prostate cancer.
3. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to either claim 1 or claim 2 wherein X is S.
4. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to either claim 1 or claim 2 wherein X is O.
- 10 5. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 4 wherein R¹ is unsubstituted or substituted phenyl.
6. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 4 wherein R¹ is an unsubstituted or substituted 5- or 6-membered ring heterocycle.
- 15 7. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 5 wherein R¹ is hydroxyphenyl, C₁₋₆alkoxyphenyl, halophenyl, C₁₋₆alkylphenyl, cyanophenyl or trifluoromethylphenyl.
8. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 7 wherein R³ is halo, cyano, carbamoyl or C₁₋₆alkyl.
- 20 9. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 7 wherein R³ is hydrogen.
10. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 9 wherein R⁴ is halo, hydroxy or C₁₋₆alkoxy.
11. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 9 wherein R³ is hydrogen.
- 25 12. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 11 wherein R⁵ is halo, hydroxy or C₁₋₆alkoxy.
13. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 11 wherein R⁵ is hydrogen.
- 30 14. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 13 wherein R⁶ is halo, C₁₋₆alkyl, trifluoromethyl, hydroxy,

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-60-

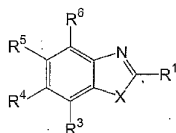
C₁₋₄alkoxy, carboxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, cyano, halomethyl, cyanoC₁₋₄alkyl, carbamoyl, methylcarbamoyl or dimethylcarbamoyl.

15. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to any one of claims 1 to 13 wherein R⁶ is hydrogen.

5 16. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to claim 4 wherein R¹ is 4-hydroxyphenyl or 3-chloro-4-hydroxy phenyl; R³ is chloro or bromo; R⁵ is hydroxy; and R⁴ and R⁶ are both hydrogen.

17. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use according to claim 3 wherein R¹ is 4-hydroxyphenyl; R⁶ is cyano or carboxy; R⁴ is hydroxy; and R² and R⁵ are both hydrogen.

10 18. A compound of the formula (I)



wherein:

X is O or S;

15 R¹ is C₁₋₃alkyl, phenyl, benzyl or a 5- or 6-membered ring heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms each independently selected from O, N and S and additionally having 0 or 1 oxo groups and 0 or 1 fused benzo rings, wherein the C₁₋₃alkyl, phenyl, benzyl or heterocycle is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents selected from -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a,

20 -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro and C₁₋₃haloalkyl;

R² is -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro and C₁₋₃haloalkyl; or R² is C₁₋₃alkyl containing 1 or 2 substituents selected from -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a,

25 -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano and nitro;

R⁴ is -R^a, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CO₂R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aS(=O)R^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, halogen, cyano, nitro or C₁₋₃haloalkyl;

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-61-

R^5 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl;

R^6 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^6 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro; and

R^a is H, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, phenyl or benzyl;

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof: with the provisos that when the compound is in free base form; X is S and :
- a) R1 is 4-methoxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4-methyl, 4,6-dimethoxy, 5-methoxy, 5,6-dimethoxy, 6-methoxy, 6-chloro or 7-methoxy;
- 15 b) R1 is 3-methoxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 6-methoxy;
- c) R1 is 3,4-dimethoxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-methoxy, 4,6-dimethoxy or 5,6-dimethoxy;
- d) R1 is phenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 4-methoxy, 5,6-dimethoxy, 6-hydroxy or 6-methoxy;
- 20 e) R1 is 4-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4,6-dihydroxy, 5-hydroxy, 5,6-dihydroxy or 6-hydroxy;
- f) R1 is 3,4-dihydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-hydroxy, 4,6-dihydroxy or 5,6-dihydroxy;
- 25 g) R1 is 2-hydroxyphenyl or 3-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-hydroxy;
- h) R1 is 4-methylphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4-, 5- or 6- fluoro, 4-, 6- or 7-methoxy, 5-chloro, 4-, 5-, 6- or 7- hydroxy, 4-, 5-, 6- or 7- acetoxy or 6-nitro;
- 30 i) R1 is 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 4- or 5-hydroxy;

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-62-

and when X is S, R¹ is not 4-aminophenyl, 4-amino-3-methylphenyl or 4-amino-3-halophenyl and when X is S or O, R¹ is not 4-chloro- or 4-fluorophenyl when the benzene ring of the benzthiazole is substituted by 5-hydroxy or 5-mercapto.

19. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
5 according to claim 18 wherein X is S.

20. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to claim 18 wherein X is O.

21. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to either claim 19 or 20 wherein R¹ is unsubstituted or substituted phenyl.

10 22. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 21 wherein R¹ is an unsubstituted or substituted 5- or 6-
membered ring heterocycle.

23. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 22 wherein R¹ is hydroxyphenyl, C₁₋₄alkoxyphenyl,
15 halophenyl, C₁₋₄alkylphenyl, cyanophenyl or trifluoromethylphenyl.

24. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 23 wherein R³ is halo, cyano, carbamoyl or C₁₋₆alkyl.

25. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 23 wherein R³ is hydrogen.

20 26. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 25 wherein R⁴ is halo, hydroxy or C₁₋₆alkoxy.

27. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 25 wherein R³ is hydrogen.

28. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
25 according to any one of claims 18 to 27 wherein R³ is halo, hydroxy or C₁₋₆alkoxy.

29. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 27 wherein R⁵ is hydrogen.

30 30. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claims 18 to 29 wherein R⁶ is halo, C₁₋₄alkyl, trifluoromethyl,
hydroxy, C₁₋₄alkoxy, carboxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, cyano, halomethyl, cyanoC₁₋₄alkyl,
carbamoyl, methylcarbamoyl or dimethylcarbamoyl.

WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-63-

31. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 18 to 29 wherein R⁶ is hydrogen.

32. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 20 wherein R¹ is 4-hydroxyphenyl or 3-chloro-4-hydroxy phenyl; R³ is chloro or bromo; R⁵ is hydroxy; and R⁴ and R⁶ are both hydrogen.

33. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 19 wherein R¹ is 4-hydroxyphenyl; R⁶ is cyano or carboxy; R⁴ is hydroxy; and R³ and R⁵ are both hydrogen.

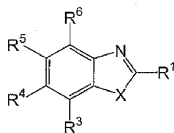
34. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt as defined in any one of claims 18 to 33 and a pharmaceutically acceptable carrier.

35. The use of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis or prostate cancer.

36. A method of treating a disease condition related to the β -estrogen receptor which comprises administering an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient in need thereof.

37. A method according to claim 36 for treating Alzheimer's disease, anxiety disorders, depressive disorders, osteoporosis, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis or prostate cancer.

38. A compound of the formula (I)



for use in a method of therapeutic treatment wherein:

X is O or S;

R¹ is C₁₋₆alkyl, phenyl, benzyl or a 5- or 6-membered ring heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms each independently selected from O, N and S and additionally having 0 or 1 oxo groups and 0 or 1 fused benzo rings, wherein the C₁₋₆alkyl, phenyl, benzyl or heterocycle

WO 02/051821

PCT/SE01/021855

-64-

is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents selected from $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl;

5 R^2 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^2 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro;

10 R^3 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl;

R^4 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro or C_{1-3} haloalkyl;

15 R^5 is $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano, nitro and C_{1-3} haloalkyl; or R^5 is C_{1-3} alkyl containing 1 or 2 substituents selected from $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CO_2R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)R^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, halogen, cyano and nitro; and

20 R^6 is H, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, phenyl or benzyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof: with the provisos that when the compound is in free base form, X is S and :

- a) R1 is 4-methoxyphenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4-methyl, 4,6-dimethoxy, 5-methoxy, 5,6-dimethoxy, 6-methoxy, 6-chloro or 7-methoxy;
- 25 b) R1 is 3-methoxyphenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not unsubstituted and is not substituted by 6-methoxy;
- c) R1 is 3,4-dimethoxyphenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not substituted by 6-methoxy, 4,6-dimethoxy or 5,6-dimethoxy;
- 30 d) R1 is phenyl, the benzene ring of the benzothiazole is not substituted by 4-methoxy, 5,6-dimethoxy, 6-hydroxy or 6-methoxy;

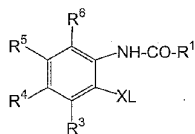
WO 02/051821

PCT/SE01/02855

-65-

- e) R1 is 4-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4,6-dihydroxy, 5-hydroxy, 5,6-dihydroxy or 6-hydroxy;
- f) R1 is 3,4-dihydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-hydroxy, 4,6-dihydroxy or 5,6-dihydroxy;
- 5 g) R1 is 3-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 6-hydroxy;
- h) R1 is 4-methylphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not unsubstituted and is not substituted by 4-, 5- or 6- fluoro, 4-, 6- or 7-methoxy, 5-chloro, 4-, 5-, 6- or 7- hydroxy, 4-, 5-, 6- or 7- acetoxy or 6-nitro;
- 10 i) R1 is 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl, the benzene ring of the benzthiazole is not substituted by 4- or 5-hydroxy;
- and when X is S, R1 is not 4-aminophenyl, 4-amino-3-methylphenyl or 4-amino-3-halophenyl.

39. A process for preparing a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 1 which comprises:
- 15 a) cyclising a compound of the formula:



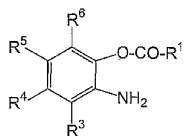
- 20 wherein X, R¹, R³-R⁶ are as defined in claim 1 and L is hydrogen or a leaving group; or
- b) for preparing compounds wherein X is O, cyclising a compound of the formula:

25

WO 02/051821

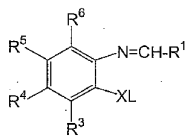
PCT/SE01/02855

-66-



wherein R¹, R³-R⁶ are as defined in claim 1 or:

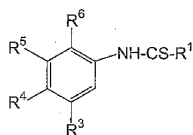
c) cyclising a compound of the formula:



5

wherein R¹, R³-R⁶ are as defined in claim 1 and L is hydrogen or a leaving group; or

d) cyclising a compound of the formula:



10 wherein R¹, R³-R⁶ are as defined in claim 1; or

and thereafter, if necessary:

- i) forming a pharmaceutically acceptable salt;
- ii) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/02855
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 263/57, A61K 31/423 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J.Med Chem., Volume 37, 1994, Malcolm F.G. Stevens et al: "Structural Studies on Bioactive Compounds. 23. Synthesis of Polyhydroxylated 2-Phenylbenzothiazoles and a Comparison on Their Cytotoxicities and Pharmacological Properties with Genistein and Quercetin" page 1689 - page 1695 --	1-35,38-39
A	British Journal of Cancer, Volume 77, No. 5, 1998, TD Bredshaw et al: "2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles: a novel agents with selective profiles of in vitro anti-tumour activity" page 745 - page 752 --	1-35,38-39
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 April 2002	29 -04- 2002	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Göran Karlsson/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/02855
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chem.Pharm. Bull., Volume 40, No. 9, 1995, Noriyuki Hori et al: Novel Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.I. Synthesis and Antiarthritic Activity of 2-(4-Methylphenyl)benzothiazoles" page 2387 - pge 2390 --	1-35,38-39
A	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no: 1991:207259, document no: 114:207259, Nishi, Takao et al: "Preparation of benzothiazoles and benzimidazoles as blood platelet aggregation inhibitors", & JP,A2,02306916,19901220 --	1-35,38-39
A	EP 0483502 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 6 May 1992 (06.05.92) --	1-35,38-39
A	US 5216110 A (INBASEKARAN ET AL), 1 June 1993 (01.06.93) -- -----	1-35,38-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE01/02855**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 36-37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
**A method for treatment of the human or animal body therapy,
see rule 39.1**
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No. 28/01/02 PCT/SE 01/02855	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0483502 A1	06/05/92	DE 4030511 A	02/04/92		
		DE 59106939 D	00/00/00		
		ES 2079011 T	01/01/96		
		JP 4234429 A	24/08/92		
		US 5227454 A	13/07/93		
US 5216110 A	01/06/93	CA 2127360 A	22/07/93		
		EP 0623115 A	09/11/94		
		US 5104960 A	14/04/92		
		US 5194562 A	16/03/93		
		WO 9314071 A	22/07/93		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 277/64	C 0 7 D 277/64	
C 0 7 D 277/66	C 0 7 D 277/66	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 417/04	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ベルナル・バルラーム
フランス国 F - 5 1 6 8 9 ランス・セデックス 2 . シュマンドゥヴリリ . ボックス 1 0 5 0 . アストラゼネカ・リサーチセンター・ランス

(72) 発明者 ピーター・バーンスタイン
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 カシー・ダンツマン
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ポール・ウォリック
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA03 CC01 CD05 CD06
4C063 AA01 BB01 CC52 CC62 CC75 CC92 DD04 DD12 DD22 DD62
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC68 BC84 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
GA10 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12 ZA16 ZA37 ZA96 ZA97
ZB15 ZB26 ZC11