

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4522474号
(P4522474)

(45) 発行日 平成22年8月11日(2010.8.11)

(24) 登録日 平成22年6月4日(2010.6.4)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 277/68	(2006.01)	C 07 D 277/68
A61K 31/428	(2006.01)	A 61 K 31/428
A61K 31/4439	(2006.01)	A 61 K 31/4439
A61K 31/454	(2006.01)	A 61 K 31/454
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00

請求項の数 29 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-525958 (P2008-525958)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月3日(2006.8.3)
 (65) 公表番号 特表2009-504639 (P2009-504639A)
 (43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2006/000927
 (87) 國際公開番号 WO2007/018461
 (87) 國際公開日 平成19年2月15日(2007.2.15)
 審査請求日 平成21年6月3日(2009.6.3)
 (31) 優先権主張番号 0501793-4
 (32) 優先日 平成17年8月9日(2005.8.9)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)
 (31) 優先権主張番号 0501914-6
 (32) 優先日 平成17年8月30日(2005.8.30)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
 L A G
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 阜二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

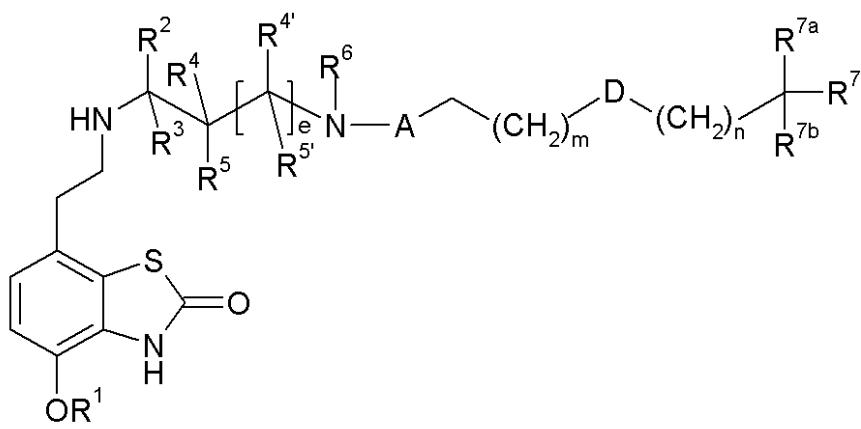
(54) 【発明の名称】新規なベンゾチアゾロン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



〔式中〕

R¹ が水素を表し；R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ のそれぞれが水素もしくは C₁ ~ C₆ アル

20

キルを独立して表し；

e が 0 もしくは 1 であり；

A が CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ もしくは $\text{S}(\text{O})_2$ を表し；

D が酸素、硫黄もしくは NR^8 を表し；

m が 0 ~ 3 の整数であり；

n が 0 ~ 3 の整数であり；

R^6 が $-(\text{X})_p - \text{Y} - (\text{Z})_q - \text{R}^{10}$ 基を表し；

X および Z がそれぞれ独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ(NH_2)、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノスルホニルもしくはジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノスルホニルにより所望により置換されていてよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン基を表し；

p および q がそれぞれ独立して 0 もしくは 1 を表し；

Y は、結合、酸素、硫黄、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ もしくは NR^9 を表し(ただし、p が 0 であるときには Y が硫黄ではない)；

R^{7a} および R^{7b} が、独立して、水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^8 が水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表し；

R^9 が水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表し；

R^{10} が水素、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の 3 ~ 10 員環の環系を表して、環系が、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、 $-\text{S}(\text{O})_r \text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシカルボニル、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の 4 ~ 7 員環の単環式の環系により所望により置換されていてよく、単環式の環系それ自身が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシにより所望により置換されていてよく；

R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{23} がそれぞれ独立して水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表し；

R^{15} 、 R^{17} および R^{22} がそれぞれ独立して $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表し；

r が 0、1 もしくは 2 であり；

R^7 が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル($-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ により所望により置換されていてよい)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ($-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ により所望により置換されていてよい)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシカルボニル、 $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{33}$ 、 $\text{C}_0 \sim \text{C}_6$ アルキル- R^{34} 、またはフェニルまたは 5 もしくは 6 員環の複素環式芳香族の環(そのそれぞれが、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシもしくは $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ により所望により置換されていてよい)により所望により置換されていてよい 5 ~ 14 員環の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表し；

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} がそれぞれ独立して水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表し；

R^{30} が水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル- $\text{C}_0 \sim \text{C}_6$ アルキルもしくは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキレン- $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ を表し；

R^{31} および R^{32} の何れかがそれぞれ独立して水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒に R^{31} および R^{32} が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい 4 ~ 6 員環の飽和の

10

20

30

40

50

複素環式の環を形成して；

$R^{3,3}$ が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル- $C_0 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキレン- $NR^{3,7}R^{3,8}$ を表し；

$R^{3,4}$ が飽和の、5もしくは6員環の窒素を含有する環を表し；

$R^{3,5}$ および $R^{3,6}$ がそれぞれ独立して水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；そして

$R^{3,7}$ および $R^{3,8}$ の何れかがそれぞれ独立して水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒に $R^{3,7}$ および $R^{3,8}$ が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい4～6員環の飽和の複素環式の環を形成する；

ただし、 R^6 が水素もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表さない)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 ならびに、もし存在すれば、 R^4' および R^5' のそれぞれが水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

e が0である、請求項1もしくは2に記載の化合物。

【請求項4】

A が $C(O)$ である、請求項1、2もしくは3に記載の化合物。

【請求項5】

A が CH_2 である、請求項1、2もしくは3に記載の化合物。

【請求項6】

D が酸素である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

m が1である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

n が1である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^6 が $-X-Y-R^{1,0}$ である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^6 が $-X-Y-Z-R^{1,0}$ である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

X が $C_1 \sim C_5$ アルキレン基である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

Y が結合、酸素、 CH_2 もしくは NR^9 である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

Y が NR^9 である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

Z が $C_1 \sim C_2$ アルキレン基である、請求項1～8もしくは10～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R^9 が水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

$R^{1,0}$ が水素である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

R^6 が $(CH_2)_qR^{1,0}^a$ [式中、 q が0、1、2もしくは3であり； $R^{1,0}^a$ がフェニル、ピリジル、 $NR^{9,a}R^{9,b}$ もしくはピペリジニル($C(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)により任意にNで置換される)であり；ならびに $R^{9,a}$ および $R^{9,b}$ が、独立して、 $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

₄ アルキルである]である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{7a} および R^{7b} が、独立して、水素、メチルもしくはエチルである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R⁷ が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ アルキル(-NR²~⁴R²~⁵により所望により置換されていてよい)、C₁ ~ C₄ アルコキシ(-NR²~⁶R²~⁷により所望により置換されていてよい)、C₁ ~ C₄ アルコキシカルボニル、-NR²~⁸R²~⁹、C₁ ~ C₄ アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR³~⁰、-SO₂NHR³~³ 10 、C₀ ~ C₄ アルキル-R³~⁴、フェニルおよび 5 ~ 6 員環の複素環式芳香族の環から独立して選択される非置換の、または一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい 5 ~ 10 員環の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系であり；そこでは R²~⁴、R²~⁵、R²~⁶、R²~⁷、R²~⁸、R²~⁹、R³~⁰ および R³~³ が、独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであり；そして R³~⁴ が飽和の、5 もしくは 6 員環の窒素を含有する環である、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】

4 - ({(2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパンオイル]アミノ}メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル； 20
 N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ] - エチル} - 3 - フェネチルオキシ - N - ピペリジン - 4 - イルメチル - プロピオンアミド；
 N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド；
 N - ベンジル - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド；
 N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル)プロパンアミド； 30
 N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - フェニル - プロパンアミド；
 N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド；
 N - (3 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}プロピル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ) - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；
 N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド； 40
 3 - [2 - (4 - プロモフェニル)エトキシ] - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - N - フェネチル - プロパンアミド；
 N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 7 - イル) - エチルアミノ] - エチル} - 3 - フェネチルオキシ - N - ピペリジン - 4 - イルプロパンアミド；
 N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパンアミド； 50

4 - ヒドロキシ - 7 - [2 - ({ 2 - [[3 - (2 - フェニルエトキシ) プロピル] (2 - フェニルエチル) アミノ] エチル } アミノ) - エチル] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3 H) - オン ;

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパンアミド；

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - { 2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}プロパンアミド;

3 - [2 - (3 - クロロフェニル)エトキシ] - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ }エチル)プロパンアミド ;

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル - 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド：

3 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ }エチル)プロパンアミド :

3-[2-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)エトキシ]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド：

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ] - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド：

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - (2 - メチル - 2 - フェニルプロポキシ)プロパンアミド :

3 - [2 - (2, 6 - ジクロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル }プロパンアミド :

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル } - 3 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフルオニル)エトキシ]プロパンアミド :

3 - [2 - (4 - クロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - デヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イリド)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド。

3 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾリル - 2 - イル)エチル]エチル } - 1 - ベンゾプロパンフニル

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (3 - オキソ - 2 - ベンゾチアゾール)エチル]アミノ)エチル

N - (2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド ;
 N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 ,
 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - [2 - (

3 - ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド；
N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 ,
3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - [2 - (

3 - メトキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド；
3 - [2 - (2 - クロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - {
2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール -

7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド；もしくは、
N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ -
2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [
2 - (2 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド；

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ -
2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [
2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミドである、請求項 2 0 に記載の化合物、または
その薬学的に許容される塩。 10

【請求項 2 2】

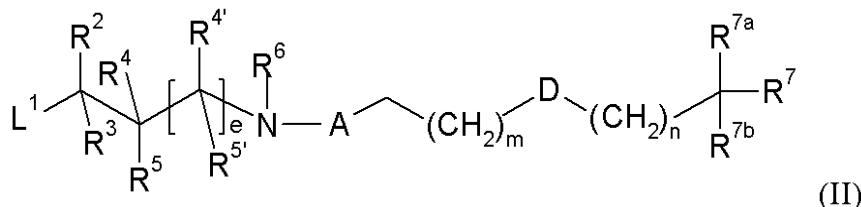
二臭化水素酸 N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ -
2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エ
チル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミドである、請求項 2 0 または 2
1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載される式(I)の化合物を製造するための方法であって、その方法が：

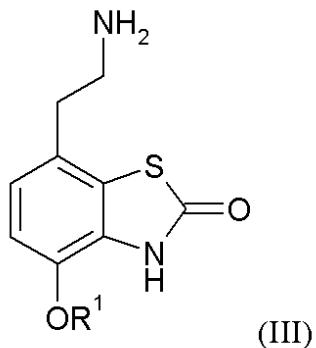
(a) 式(II)：

【化 2】



[式中、L¹ が塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートおよびパラ - トルエンスルホネートから選択される脱離基を表して、他の可変基が請求項 1 で定義される通りである]の化合物を、式(III)：

【化 3】



[式中、R¹ が請求項 1 で定義される通りである]の化合物もしくはその適當な塩と、塩基の存在で、反応させ；

その後任意に下記の一つもしくはそれ以上を行うこと：

- ・ 得られた化合物を式(I)のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

を含む、方法。

【請求項 2 4】

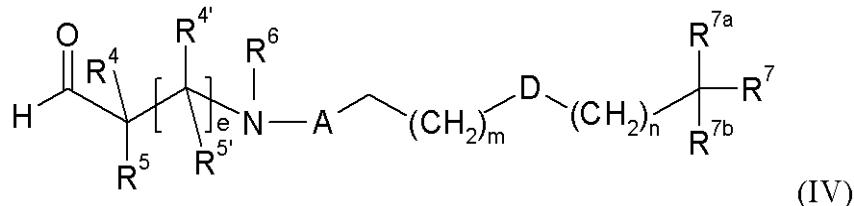
請求項 1 に記載される式(I)の化合物を製造するための方法であって、その方法が：

(b) R² および R³ がそれぞれ水素を表すときには、式(IV)

40

50

【化4】



[式中、e、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、A、D、mおよびnが、請求項1で定義される通りである]の化合物を、請求項23で定義される式(III)の化合物もしくはその適當な塩と適當な還元剤の存在で反応させ；

その後任意に下記の一つもしくはそれ以上を行うこと：

- ・ 得られた化合物を式(I)のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

を含む、方法。

【請求項25】

請求項1に記載される式(I)の化合物を製造するための方法であって、その方法が：

(d) Aがメチレンであるときには、Aがカルボニルである式(I)の化合物を、水素化アルミニウムリチウムもしくはボラン-テトラヒドロフラン複合体と接触させ；

その後任意に下記の一つもしくはそれ以上を行うこと：

- ・ 得られた化合物を式(I)のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

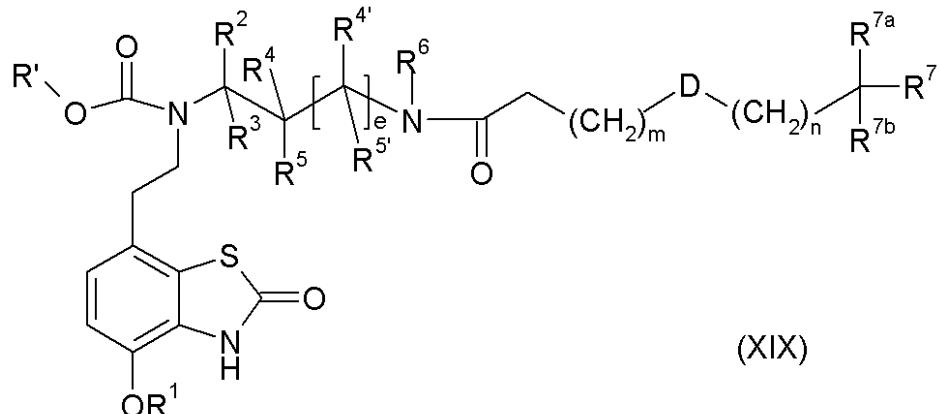
を含む、方法。

【請求項26】

請求項1に記載される式(I)の化合物を製造するための方法であって、その方法が：

(e) AがC(O)であり、eが0であって、R²、R³、R⁴およびR⁵が全て水素であるときには、式(XIX)：

【化5】



[式中、R'がアルキルもしくはC_bzである]の化合物をジクロロメタンの中でトリフルオロ酢酸もしくはアルコール系溶媒の中でPd/Cの上の水素添加を使用して脱保護し；その後任意に下記の一つもしくはそれ以上を行うこと：

- ・ 得られた化合物を式(I)のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

を含む、方法。

【請求項27】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈物もしくは担体と共に、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項28】

10

20

30

40

50

成人呼吸困難症候群(A R D S)、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性の閉塞性肺疾患(C O P D)、喘息もしくは鼻炎を処置するのに使用するための医薬品の製造における請求項 1 に記載される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2 9 】

式(I)の化合物および

- ・ 非ステロイドグルコルチコイド受容体(G R - 受容体)アゴニスト；
- ・ P D E 4 阻害剤；
- ・ ムスカリン受容体アンタゴニスト；
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター； および
- ・ p 3 8 キナーゼ機能の阻害剤

10

から成るリストから選択される一つまたはそれ以上の薬剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、ベンゾチアゾロン誘導体、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

アドレナリン受容体は、二つの主要なサブファミリー、 および に分類される G タンパク質共役受容体の一群である。これらのサブファミリーは、サブタイプにさらに分類されて、それらの中で、 サブファミリーは、少なくとも 3 つのメンバー： 1 、 2 および 3 を有する。 2 アドレナリン受容体(以下 2 受容体と呼称される)は、平滑筋細胞上に主として発現する。

20

【 0 0 0 3 】

気道平滑筋上への 2 受容体のアゴニズムは弛緩をそして、それ故に、気管支拡張を生ずる。このメカニズムによって、 2 アゴニストは、自然に存在するヒスタミンおよびアセチルコリン、ならびに実験的物質のメタコリンおよびカルバコールのような全ての気管支収縮物質に対して機能的アンタゴニストとして作用する。 2 アゴニストは、喘息および慢性閉塞性肺疾患(C O P D)を含む気道疾患の処置に広く使用されており、これは文献に広範にレビューされており、これらの疾患の処置のための国家的指針の中に組み込まれている(British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD)。

30

【 0 0 0 4 】

2 アゴニストは、短時間作用型もしくは長時間作用型の何れかに分類される。サルブタモールのような短時間作用型 2 アゴニスト(S A B A)は、 2 ~ 4 時間の作用持続時間有する。これらは急性の気管支収縮期の間のレスキュー薬として適当であるが、これらの薬剤の有効作用が夜間には消失するので、持続的薬物療法には適当ではない。長時間作用型 2 アゴニスト(L A B A)は、現在約 12 時間の作用持続時間有しており、持続的な気管支弛緩を提供するために 1 日 2 回投与される。それらは、吸入副腎皮質ステロイドと組み合わせて投与されるときに、特に有効である。この利益は、吸入副腎皮質ステロイドを S A B A と組み合わせるときには見られない(Kips and Pauwels, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 923-932)。 L A B A は、喘息のために既に吸入副腎皮質ステロイドを受けている患者に対し、夜間の覚醒を低減し、疾患の増悪の発生率を低減するために、付加的療法として推奨されている。副腎皮質ステロイドおよび L A B A を単一の吸入装置で便利に併用投与して、患者のコンプライアンスを改善する。

40

【 0 0 0 5 】

既存の L A B A には欠点があり、このクラスの新しい薬剤に対する必要性がある。汎用されている L A B A であるサルメテロールは狭い安全域を有し、 2 受容体の全身性アゴニズムに関連した副作用(例えば振戦、低カリウム血症、頻脈および高血圧)が一般的である。サルメテロールはまた、長い作用開始時間有し、それはレスキューおよび維持療法

50

の両方としてのその使用を排除する。全ての現存の L A B A は 1 日 2 回投与であって、処置および患者のコンプライアンスを改善するために、1 日 1 回の処置に対する医療上の必要性がある。副腎皮質ステロイドと併用される、そのような 1 日 1 回投与の化合物が、喘息処置の主流になるであろう(Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831-844)。C O P D における 1 日 1 回の気管支拡張剤処置の利点は、非選択的ムスカリンアンタゴニスト、チオトロピウムで実証されている(Koumis and Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377-92)。しかしながら、チオトロピウムのような抗ムスカリンアゴニストの副作用を避けるために、C O P D の処置用の 1 日 1 回投与の L A B A の必要性がある。

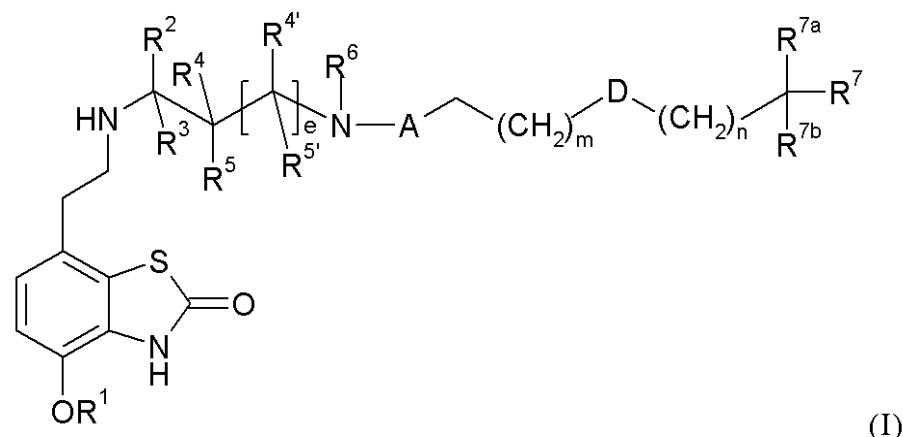
二重の D₂受容体およびドーパミン(D₂)受容体アゴニストの性質を有しているベンゾチアゾロン誘導体は、WO 92/08708、WO 93/23385およびWO 97/10227から既知である。

【発明の開示】

[0 0 0 6]

本発明に従って、それ故に、式(I)：

【化 1】



〔式中

R^1 が水素を表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^4' および R^5' のそれぞれが、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを独立して表し：

e が 0 もしくは 1 であり；

A が CH_3 、 C(O) もしくは S(O)_2 を表す：

D が酸素、硫黄もしくは NR^8 を表し；

m が $0 \sim 3$ の整数であり；

n が $0 \sim 3$ の整数であり；

R^6 が $- (X)_p - Y - (Z)_q - R^{1,0}$ 基を表し；

X および Z がそれぞれ独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ(NH₂)、(ジ)-C₁~C₆アルキルアミノ、(ジ)-C₁~C₆アルキルアミノカルボニル、C₁~C₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド(-SO₂NH₂)もしくは(ジ)-C₁~C₆アルキルアミノスルホニルにより所望により置換されていてよいC₁~C₆アルキレン基を表し：

p および q がそれぞれ独立して 0 もしくは 1 を表す：

Yは、結合、酸素、硫黄、CH₂、C(O)もしくはNR⁹を表し（ただし、pが0であるときには、Yが硫黄ではない）：

R^7a および R^7b が、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり：

R^8 が水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを表し：

[0 0 0 7]

B^9 が水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し：

R¹ が水素、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の3～10員環の環系を表して、環系が、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、-S(O)_rR¹⁵、-NR¹⁶S(O)₂R¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-NHC(O)R²⁰、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルカルボニル、C₁～C₆アルコキシカルボニル、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の4～7員環の単環式の環系により所望により置換されていてよく、単環式の環系それ自身が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、-NR²¹S(O)₂R²²、-NHC(O)R²³もしくはC₁～C₆アルコキシにより所望により置換されていてよく；

R¹⁶、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹およびR²³がそれぞれ独立して、水素もしくはC₁～C₆アルキルを表し；

R¹⁵、R¹⁷およびR²²がそれぞれ独立して、C₁～C₆アルキルを表し；

rが0、1もしくは2であり；

R⁷が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁～C₆アルキル(-NR²⁴R²⁵により所望により置換されていてよい)、C₁～C₆アルコキシ(-NR²⁶R²⁷により所望により置換されていてよい)、C₁～C₆アルコキシカルボニル、-NR²⁸R²⁹、C₁～C₆アルキルカルボニルアミノ、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR³⁰、-SO₂NHR³³、C₀～C₆アルキル-R³⁴、またはフェニルまたは5もしくは6員環の複素環式芳香族の環(そのそれが、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシもしくは-NR³⁵R³⁶により所望により置換されていてよい)により所望により置換されていてよい5～14員環の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表し；

R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸およびR²⁹がそれぞれ独立して、水素もしくはC₁～C₆アルキルを表し；

R³⁰が、水素、C₁～C₆アルキル、フェニル-C₀～C₆アルキルもしくはC₂～C₆アルキレン-NR³¹R³²を表し；

R³¹およびR³²の何れかがそれぞれ独立して、水素もしくはC₁～C₆アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒にR³¹およびR³²が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい4～6員環の飽和の複素環式の環を形成して；

R³³が、水素、C₁～C₆アルキル、フェニル-C₀～C₆アルキルもしくはC₂～C₆アルキレン-NR³⁷R³⁸を表し；

R³⁴が、飽和の、5もしくは6員環の窒素を含有する環を表し；

R³⁵およびR³⁶がそれぞれ独立して、水素もしくはC₁～C₆アルキルを表し；そして

R³⁷およびR³⁸の何れかがそれぞれ独立して、水素もしくはC₁～C₆アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒にR³⁷およびR³⁸が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい4～6員環の飽和の複素環式の環を形成する；

ただし、R⁶が水素もしくは非置換のC₁～C₆アルキル基を表さない。]の化合物もしくはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0008】

本明細書の文脈では、それ以外の言及が無い限り、置換基の中のアルキル基またはアルキル部分が、直鎖もしくは分岐鎖であり得る。C₁～C₆アルキル基/部分の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルが含まれる。同様に、アルキレン基は、直鎖もしくは分岐鎖であり得る。C₁～C₆アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン、n-ヘキシレン、1-メチルエチ

10

20

30

40

50

レン、2-メチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-,2-もしくは3-メチルプロピレンおよび1-,2-もしくは3-エチルプロピレンが含まれる。ジ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、ジ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノカルボニルまたはジ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノスルホニル置換基の中のアルキル部分は、同一かもしくは異なり得る。 $R^{1,0}$ の定義では、飽和のもしくは不飽和の3~10員環の環系および飽和のもしくは不飽和の4~7員環の単環式の環系は、脂環性のまたは芳香性の性質をそれぞれ有し得る。不飽和の環系は、部分的にもしくは完全に不飽和であるであろう。 $R^{3,1}$ および $R^{3,2}$ (もしくは $R^{3,7}$ および $R^{3,8}$)が一緒に、4~6員環の飽和の複素環式環を表すときには、環は、せいぜい二つの環ヘテロ原子:それに $R^{3,1}$ および $R^{3,2}$ (もしくは $R^{3,7}$ および $R^{3,8}$)が結合する窒素原子および任意に窒素のもしくは酸素の環原子、を含有するであろうことが理解されねばならない。 10

【0009】

本発明の化合物は選択的2受容体アゴニストであって、それらを1日1回投与用に更に適当にする性質を所有している。化合物は、インビトロのモルモットの気管モデル、もしくはヒスタミンで攻撃したモルモットのような哺乳動物モデルにおいて適切な持続時間を有するように至適化されている。本化合物はまた、哺乳動物のシステムにおいて有利な薬物動態学的半減期を有している。特に、本発明の化合物は、1、1、もしくはドーパミン(D2)受容体と比較して2受容体において少なくとも10倍強力である。本化合物は、患者への本発明の化合物の投与から化合物が症状の緩和をもたらすまでの時間間隔である迅速な作用開始時間についてまた考慮される。作用開始時間は、モルモットもしくはヒトから単離される気管を用いてインビトロで予測することができる。 20

【0010】

一つの特定の局面では、本発明は;

R^1 が水素を表し;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^4' および R^5' のそれぞれが独立して、水素もしくは C_1 ~ C_6 アルキルを表し;

e が0もしくは1であり;

A が C_2H_2 、 $C(O)$ もしくは $S(O)_2$ を表し;

D が酸素、硫黄もしくは NR^8 を表し;

m が0~3の整数であり;

n が0~3の整数であり;

R^6 が $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{1,0}$ 基を表し;

X および Z がそれぞれ独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ(NH_2)、(ジ)- C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、(ジ)- C_1 ~ C_6 アルキルアミノカルボニル、 C_1 ~ C_6 アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド($-SO_2NH_2$)および(ジ)- C_1 ~ C_6 アルキルアミノスルホニルから選択される少なくとも一つの置換基で所望により置換されていてよい C_1 ~ C_6 アルキレン基を表し;

p および q がそれぞれ独立して0もしくは1を表し;

Y が、結合、酸素、硫黄、 C_2H_2 、 $C(O)$ もしくは NR^9 を表し;

$R^{7,a}$ および $R^{7,b}$ が両方とも水素であり;

R^8 が水素もしくは C_1 ~ C_6 アルキルを表し;

R^9 が水素もしくは C_1 ~ C_6 アルキルを表し;

$R^{1,0}$ が、水素、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の3~10員環の環系を表して、環系が、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、 $-S(O)_rR^{1,5}$ 、 $-NR^{1,6}S(O)_sR^{1,7}$ 、 $-C(O)NR^{1,8}R^{1,9}$ 、 $-NHC(O)R^{2,0}$ 、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_6 アルコキシ、 C_1 ~ C_6 アルキルカルボニル、 C_1 ~ C_6 アルコキシカルボニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の4~7員環の単環式の環系により所望により置換されていてよく、単環式の環系それ自身が、ハロゲン、ト 50

リフルオロメチル、ヒドロキシル、-N R² S(O)_t R²、-NHC(O)R² および C₁ ~ C₆ アルコキシから選択される少なくとも一つの置換基により所望により置換されていてよく；

R¹ ~ R⁵、R¹ ~ R⁶、R¹ ~ R⁷、R¹ ~ R⁸、R¹ ~ R⁹、R² ~ R⁰、R² ~ R¹、R² ~ R² および R² ~ R³ がそれぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルを表し；

r、s および t がそれぞれ独立して、0、1 または 2 を表し；

R⁷ が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁ ~ C₆ アルキル(少なくとも一つの -N R² ~ R⁵ により所望により置換されていてよい)、C₁ ~ C₆ アルコキシ(少なくとも一つの -N R² ~ R⁷ により所望により置換されていてよい)、C₁ ~ C₆ アルコキシカルボニル、-N R² ~ R⁸ R² ~ R⁹、C₁ ~ C₆ アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR³ ~ R⁰、-SO₂NHR³ ~ R³、C₀ ~ C₆ アルキル - R³ ~ R⁴、ならびにフェニルもしくは 5 ~ 6 員環の複素環式芳香族の環(そのそれぞれが、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシおよび -N R³ ~ R⁶ から独立して選択される一つもしくはそれ以上の置換基により任意に置換され得る)から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい 6 ~ 14 員環の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表し；

R² ~ R⁴、R² ~ R⁵、R² ~ R⁶、R² ~ R⁷、R² ~ R⁸ および R² ~ R⁹ がそれぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルを表し；

R³ ~ R⁰ が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、フェニル - C₀ ~ C₆ アルキルもしくは C₂ ~ C₆ アルキレン - N R³ ~ R¹ R³ ~ R² を表し；

R³ ~ R¹ および R³ ~ R² の何れかがそれぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒に R³ ~ R¹ および R³ ~ R² が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい 4 ~ 6 員環の飽和の複素環式環を形成して；

R³ ~ R³ が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、フェニル - C₀ ~ C₆ アルキルもしくは C₂ ~ C₆ アルキレン - N R³ ~ R⁷ R³ ~ R⁸ を表し；

R³ ~ R⁴ が、飽和の、5 もしくは 6 員環の窒素を含有する環を表し；

R³ ~ R⁵ および R³ ~ R⁶ がそれぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルを表し；そして

R³ ~ R⁷ および R³ ~ R⁸ の何れかがそれぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒に R³ ~ R⁷ および R³ ~ R⁸ が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい 4 ~ 6 員環の飽和の複素環式の環を形成する；

ただし、R⁶ が水素もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキル基を表さない式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

もう一つの局面では、本発明は；

R¹ が水素を表し；

R² ~ R³、R⁴ ~ R⁵、R⁴ ~ R⁵ および R⁵ ~ R⁶ のそれぞれが独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルを表し；

e が 0 もしくは 1 であり；

A が CH₂、C(O) もしくは S(O)₂ を表し；

D が酸素、硫黄もしくは N R⁸ を表し；

m が 0 ~ 3 の整数であり；

n が 0 ~ 3 の整数であり；

R⁶ が - (X)_p - Y - (Z)_q - R¹ ~ R⁰ 基を表し；

X および Z がそれぞれ独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ(NH₂)、(ジ) - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、(ジ) - C₁ ~ C₆ アルキルアミノカルボニル、C₁ ~ C₆ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド(-SO₂NH₂) および (ジ) - C₁ ~ C₆

C_6 アルキルアミノスルホニルから選択される少なくとも一つの置換基で所望により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン基を表し；

p および q がそれぞれ独立して、0 もしくは 1 を表し；

Y が、結合、酸素、硫黄、 CH_2 、 $C(O)$ もしくは NR^9 を表し；

R^7 ^a および R^7 ^b が両方とも水素であり；

R^8 が水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^9 が水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^{10} が、水素、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の 3 ~ 10 員環の環系を表して、環系が、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、
 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_s R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を所望により含んでよい飽和のもしくは不飽和の 4 ~ 7 員環の単環式の環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよく、単環式の環系それ自身が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $-NR^{21}S(O)_t R^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される少なくとも一つの置換基により所望により置換されていてよく；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} がそれぞれ独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

r 、 s および t がそれぞれ独立して、0、1 もしくは 2 を表し；

R^7 が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル(少なくとも一つの $-NR^{24}R^{25}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(少なくとも一つの $-NR^{26}R^{27}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-SO_2NHR^{33}$ および $C_0 \sim C_6$ アルキル- R^{34} から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい 6 ~ 14 員環の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表し；

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} がそれぞれ独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^{30} が $C_1 \sim C_6$ アルキレン- $NR^{31}R^{32}$ を表し；

R^{31} および R^{32} の何れかがそれぞれ独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒に R^{31} および R^{32} が、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい 4 ~ 6 員環の飽和の複素環式環を形成して；

R^{33} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはフェニルを表し；そして

R^{34} は、飽和の、5 もしくは 6 員環の窒素を含有する環を表す；

ただし、 R^6 が水素もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表さない；式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0012】

本発明の態様では、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 ならびに、もし存在すれば、 R^4' および R^5' のそれぞれが、独立して水素または $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルを表す。

本発明のさらなる態様では、 R^2 および R^3 が両方とも水素であって、 R^4 および R^5 ならびに、もし存在すれば、 R^4' および R^5' が、独立して水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0013】

本発明のもう一つの態様では、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 ならびに、もし存在すれば、 R^4' および R^5' のそれぞれが、水素を表す。

10

20

30

40

50

なおもう一つの態様では、eが0である。

【0014】

本発明の態様では、AがC(O)を表す。

本発明のもう一つの態様では、AがCH₂を表す。

【0015】

本発明の態様では、Dが酸素を表す。

本発明の態様では、mが0、1、2もしくは3、例えば、1の整数である。

本発明の態様では、nが0、1、2もしくは3、例えば、1の整数である。

【0016】

さらなる局面では、本発明は、式(I)[式中、XおよびZがそれぞれ独立して、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、アミノ、(ジ)-C₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノもしくはジエチルアミノ)、(ジ)-C₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルアミノカルボニル(例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルもしくはジエチルアミノカルボニル)、C₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルカルボニルアミノ(例えば、メチルカルボニルアミノもしくはエチルカルボニルアミノ)、スルホンアミドおよび(ジ)-C₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルアミノスルホニル(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルもしくはジエチルアミノスルホニル)から選択される少なくとも一つの置換基(例えば、一つの、二つのもしくは三つの置換基を独立して)で所望により置換されていてよいC₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキレン基を表す]の化合物を提供する。10

【0017】

まださらなる局面では、本発明は、式(I)[式中、R⁶が-X-Y-R¹である]の化合物を提供する。

まださらなる局面では、本発明は、式(I)[式中、R⁶が-X-Y-Z-R¹である]の化合物を提供する。

【0018】

一つの態様では、XがC₁~C₅アルキレン基を表す。30

もう一つの態様では、ZがC₁~C₂アルキレン基を表す。

【0019】

本発明の態様では、pが0であって、qが1である。

もう一つの態様では、pが1であって、qが0である。

さらにもう一つの態様では、pおよびqが、両方とも0もしくは1であるかの何れかである。

【0020】

本発明の態様では、Yが、結合、酸素、CH₂もしくはNR⁹を表す。本発明のさらなる局面では、YがNR⁹である。

もう一つの局面では、本発明は、式(I)[式中、R^{7a}およびR^{7b}が、独立して、水素、メチルもしくはエチルである:例えば、R^{7a}およびR^{7b}が両方とも水素である]の化合物を提供する。40

【0021】

さらなる局面では、本発明は、式(I)[式中、R⁸が、水素またはC₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルを表す]の化合物を提供する。

まださらなる局面では、本発明は、式(I)[式中、R⁹が、水素またはC₁~C₆の、もしくはC₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルを表す]の化合物を提供する。

【0022】

さらなる局面では、本発明は、式(I)[式中、R⁹が、C₁~C₄アルキル(例えば、メチルもしくはエチル)である]の化合物を提供する。50

【0023】

もう一つの局面では、本発明は、式(I)[式中、 $R^{1,0}$ が水素、または、存在するときには、窒素、酸素および硫黄から選択される環ヘテロ原子(例えば、無しの、一つの、二つの、三つのもしくは四つの環ヘテロ原子を独立して)を所望により含んでよい飽和のまたは不飽和の3～10員環(例えば、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-もしくは10員環の)の環系を表して、環系が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、-S(O)_rR^{1,5}、-NR^{1,6}S(O)₂R^{1,7}、-C(O)NR^{1,8}R^{1,9}、-NHC(O)R^{2,0}、C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキル、C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルコキシ、C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルカルボニル、C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルコキシカルボニルならびに、存在するときには、窒素、酸素および硫黄から選択される環ヘテロ原子(例えば、無しの、一つの、二つの、三つのもしくは四つの環ヘテロ原子を独立して)を所望により含んでよい飽和のまたは不飽和の4-、5-、6-もしくは7員環の単環式の環系から独立して選択される一つもしくはそれ以上(例えば、一つ、二つ、三つもしくは四つ)の置換基により置換されていて、単環式の環系それ自身が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、-NR^{2,1}S(O)₂R^{2,2}、-NHC(O)R^{2,3}およびC₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルコキシから選択される少なくとも一つの置換基(例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの置換基を独立して)により置換される]の化合物を提供する。

【0024】

飽和のもしくは不飽和の3～10員環の環系の例は、その中で二つもしくはそれ以上の環が縮合している単環式の環または多環式の(例えば、二環式の)環系を含む。例としては、一つ、または二つもしくはそれ以上の組合せ、のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキソリル、キノリニル、オキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソキサゾリル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニル、が含まれる。本発明のもう一つの局面では、飽和のもしくは不飽和の3～10員環の環系は、ピペリジニル、ピリジニルもしくはフェニルである。

【0025】

飽和のもしくは不飽和の4～7員環の単環式の環系の例としては、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フラニル、チエニル、ピロリル、フェニル、オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびテトラゾリルが含まれる。

【0026】

本発明の態様では、 $R^{1,0}$ が水素、または、存在するときには、窒素および酸素から独立して選択される一つまたはそれ以上の環ヘテロ原子(例えば、無しの、一つの、もしくは二つの環ヘテロ原子)を所望により含んでよい飽和のまたは不飽和の5もしくは6員環の環系を表して、環系が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、-S(O)_rR^{1,5}、-NR^{1,6}S(O)₂R^{1,7}、-C(O)NR^{1,8}R^{1,9}、-NHC(O)R^{2,0}、C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキル、C

$C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシカルボニルならびに、存在するときには、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される一つもしくはそれ以上の環へテロ原子(例えば、無しの、一つの、二つの、三つのもしくは四つの環へテロ原子)を所望により含んでよい飽和のまたは不飽和の4-、5-、6-もしくは7員環の単環式の環系から独立して選択される一つまたはそれ以上(例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つ)の置換基により置換されていて、単環式の環系それ自身が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシリ、 $-NR^{2-1}S(O)_2R^{2-2}$ 、 $-NHC(O)R^{2-3}$ および $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシから独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基(例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの置換基)により置換される。

【0027】

もう一つの態様では、 R^{1-0} が水素、または、存在するときには、窒素および酸素から独立して選択される一つもしくはそれ以上の環へテロ原子(例えば、無しの、一つの、もしくは二つの環へテロ原子を独立して)を所望により含んでよい飽和のまたは不飽和の5もしくは6員環の環系を表して、環系が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシリ、ヒドロキシリ、ニトロ、 $-S(O)_rR^{1-5}$ 、 $-NR^{1-6}S(O)_2R^{1-7}$ 、 $-C(O)NR^{1-8}R^{1-9}$ 、 $-NHC(O)R^{2-0}$ 、 $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキル、 $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシカルボニルならびに、存在するときには、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される一つもしくはそれ以上の環へテロ原子(例えば、一つのもしくは二つの環へテロ原子)を所望により含んでよい飽和のまたは不飽和の5もしくは6員環の単環式の環系から独立して選択される一つのもしくは二つの置換基により置換されていて、単環式の環系それ自身が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシリ、 $-NR^{2-1}S(O)_2R^{2-2}$ 、 $-NHC(O)R^{2-3}$ および $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシから選択される一つまたはそれ以上の置換基(例えば、一つのもしくは二つの置換基を独立して)により置換される。

【0028】

さらなる態様では、 R^{1-0} が水素、または、存在するときには、窒素および酸素から独立して選択される無しの、一つのもしくは二つの環へテロ原子を含む飽和のまたは不飽和の5もしくは6員環の環系を表して、環系が、非置換であるかまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、カルボキシリ、ヒドロキシリ、 $-S(O)_rR^{1-5}$ 、 $-NR^{1-6}S(O)_2R^{1-7}$ 、 $-C(O)NR^{1-8}R^{1-9}$ 、 $-NHC(O)R^{2-0}$ 、 $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキル、 $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルカルボニルおよび $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシカルボニルから独立して選択される一つまたは二つの置換基により置換される。

【0029】

まださらなる態様では、 R^{1-0} が水素、または、存在するときには、窒素および酸素から独立して選択される無しの、一つのもしくは二つの環へテロ原子を含む飽和のまたは不飽和の5もしくは6員環の環系を表して、環系が、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ のもしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシカルボニルから独立して選択される一つまたは二つの置換基により置換される。

【0030】

なおもう一つの態様では、 R^{1-0} が、水素、フェニル、ピリジニルもしくは C_4 アルコキシカルボニルにより所望により置換されていてよいピペリジニル環を表わす。

さらなる態様では、 R^{1-0} が水素である。

10

20

30

40

50

まださらなる態様では、 $R^{1\sim 0}$ が、フェニル、ピリジニルもしくは $C_1\sim C_4$ アルコキシカルボニルにより所望により置換されていてよいピペリジニル基である。

【0031】

本発明のなおもう一つの局面では、 R^6 が $(CH_2)_q R^{1\sim 0}$ [式中、 q が 0、1、2 もしくは 3 (例えば 2) であり; $R^{1\sim 0}$ が、フェニル、ピリジル、 $NR^{9\sim a} R^{9\sim b}$ もしくはピペリジニル($C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)により任意に N で置換される)であり; ならびに $R^{9\sim a}$ および $R^{9\sim b}$ が、独立して、 $C_1\sim C_4$ アルキル(例えば、メチルもしくはエチル)である]である。

本発明のさらなる態様では、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 7}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ 、 $R^{2\sim 1}$ 、 $R^{2\sim 2}$ および $R^{2\sim 3}$ がそれぞれ独立して、水素または $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキルを表す。 10

【0032】

本発明のまださらなる態様では、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 7}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ 、 $R^{2\sim 1}$ 、 $R^{2\sim 2}$ および $R^{2\sim 3}$ がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキルを表して; $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ 、 $R^{2\sim 1}$ および $R^{2\sim 3}$ が水素でまたあり得る。

本発明のもう一つの態様では、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ 、 $R^{2\sim 1}$ および $R^{2\sim 3}$ がそれぞれ独立して、水素または $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキルを表す。

なおもう一つの態様では、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 7}$ および $R^{2\sim 2}$ が、独立して、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキルである。 20

【0033】

本発明のさらなる態様では、 R^7 が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキル(無しの、一つもしくはそれ以上の、例えば、無しの、一つもしくは二つの、 $-NR^{2\sim 4}R^{2\sim 5}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルコキシカルボニル、 $-NR^{2\sim 8}R^{2\sim 9}$ 、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、 $-C(O)NHR^{3\sim 0}$ 、 $-SO_2NHR^{3\sim 3}$ 、 $C_0\sim C_6$ の、もしくは $C_0\sim C_4$ の、もしくは $C_0\sim C_2$ のアルキル- $R^{3\sim 4}$ 、ならびにフェニルまたは 5 もしくは 6 員環の複素環式芳香族の環(そのそれぞれは、非置換であるかまたはフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキル、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルコキシおよび $-NR^{3\sim 5}R^{3\sim 6}$ から独立して選択される一つまたはそれ以上の、例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの、置換基により置換される)から独立して選択される無しの、一つまたはそれ以上の(例えば、無しの、一つの、二つの、三つのもしくは四つの)置換基により所望により置換されていてよい 5~14 員環(5、6、7、8、9、10、11、12、13 もしくは 14 員環)の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表す。 30

【0034】

本発明のもう一つの態様では、 R^7 が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルキル(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの、 $-NR^{2\sim 4}R^{2\sim 5}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_1\sim C_6$ の、もしくは $C_1\sim C_4$ の、もしくは $C_1\sim C_2$ のアルコキシ(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの、 $-NR^{2\sim 6}R^{2\sim 7}$ により所望により置換されていてよい)、 C 40

$C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシカルボニル、-N $R^{2,8}R^{2,9}$ 、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR^{3,0}、-SO₂NHR^{3,3}、 $C_0 \sim C_6$ の、もしくは $C_0 \sim C_4$ の、もしくは $C_0 \sim C_2$ のアルキル-R^{3,4}、ならびにフェニルもしくは5~6員環の複素環式芳香族の環(そのそれぞれが、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシおよび-NR^{3,5}R^{3,6}から独立して選択される一つまたはそれ以上の、例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの、置換基により任意に置換され得る)から独立して選択される一つまたはそれ以上の(例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの)置換基により所望により置換されていてよい6~14員環(6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14員環の)の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表す。 10

【0035】

本発明のさらなる態様では、R⁷が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキル(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの、-NR^{2,4}R^{2,5}により所望により置換されていてよい)、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシ(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの、-NR^{2,6}R^{2,7}により所望により置換されていてよい)、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシカルボニル、-NR^{2,8}R^{2,9}、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR^{3,0}、-SO₂NHR^{3,3}および $C_0 \sim C_6$ の、もしくは $C_0 \sim C_4$ の、もしくは $C_0 \sim C_2$ のアルキル-R^{3,4}から独立して選択される一つまたはそれ以上の(例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの)置換基により所望により置換されていてよい6~14員環(6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14員環の)の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表す。 20

【0036】

R⁷が、任意に置換された5~14員環の複素環式芳香族の環系を表すときには、環系は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む。同様に、もしもR⁷の中の置換基が、任意に置換された5~6員環の複素環式芳香族の環を表すならば、環は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む。 30

【0037】

R⁷が、任意に置換された6~14員環の複素環式芳香族の環系を表すときには、環系は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む。同様に、もしもR⁷の中の置換基が、任意に置換された5~6員環の複素環式芳香族の環を表すならば、環は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む。 40

【0038】

R⁷が、任意に置換された複素環式芳香族の環系を表すときには、環系は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む。

【0039】

使用され得る、その中で二つもしくはそれ以上の環が縮合している単環式または多環式(例えば、二環式もしくは三環式)であり得る、5~14員環(6~14員環)の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系の例としては、一つもしくはそれ以上の(任意の組合せで)フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5- 50

トリアジリル、1,2,4-トリアジリル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、インデニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソオキソリル、ベンズオキソリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルおよびジベンゾフラニルが含まれる。好ましい環系としては、フェニルおよびナフチルが含まれる。

5~6員環の複素環式芳香族の環の例としては、ピリジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリルが含まれる。

【0040】

本発明の態様では、R⁷が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキル(例えば、無しの、一つのもしくは二つの)-NR^{2~4}R^{2~5}により所望により置換されていてよい)、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルコキシ(例えば、無しの、一つのもしくは二つの)-NR^{2~6}R^{2~7}により所望により置換されていてよい)、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルコキシカルボニル、-NR^{2~8}R^{2~9}、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルカルボニルアミノ、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR^{3~0}、-SO₂NHR^{3~3}、C₀~C₄の、もしくはC₀~C₂のアルキル-R^{3~4}、フェニルおよび5~6員環の複素環式芳香族の環から独立して選択される無しの、一つまたはそれ以上の(例えば、無しの、一つのもしくは二つの)置換基により所望により置換されていてよい5~10員環(例えば、6~10員環)の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表す。

【0041】

本発明の態様では、R⁷が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキル(例えば、無しの、一つのもしくは二つの)-NR^{2~4}R^{2~5}により所望により置換されていてよい)、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルコキシ(例えば、無しの、一つのもしくは二つの)-NR^{2~6}R^{2~7}により所望により置換されていてよい)、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルコキシカルボニル、-NR^{2~8}R^{2~9}、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルカルボニルアミノ、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR^{3~0}、-SO₂NHR^{3~3}、C₀~C₄の、もしくはC₀~C₂のアルキル-R^{3~4}から独立して選択される無しの、一つまたはそれ以上の(例えば、無しの、一つのもしくは二つの)置換基により所望により置換されていてよい6~10員環の芳香族のまたは複素環式芳香族の環系を表す。

【0042】

もう一つの態様では、R⁷が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキル(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの、-NR^{2~4}R^{2~5}により所望により置換されていてよい)、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルコキシ(40少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの、-NR^{2~6}R^{2~7}により所望により置換されていてよい)、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルコキシカルボニル、-NR^{2~8}R^{2~9}、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルカルボニルアミノ、C₁~C₄の、もしくはC₁~C₂のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR^{3~0}、-SO₂NHR^{3~3}、C₀~C₄の、もしくはC₀~C₂のアルキル-R^{3~4}、フェニルおよび5~6員環の複素環式芳香族の環から独立して選択される一つまたは二つの置換基により所望により置換されていてよい5~10員環(例えば、6~10員環)の芳香族の環系を表す。

【0043】

もう一つの態様では、R⁷が、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)

10

20

30

40

50

、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキル(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの-NR²～R⁴により所望により置換されていてよい)、C₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルコキシ(少なくとも一つの、例えば、一つのもしくは二つの-NR²～R⁶により所望により置換されていてよい)、C₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルコキシカルボニル、-NR²～R⁸、C₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルカルボニルアミノ、C₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、-C(O)NHR³～R¹⁰、-SO₂NHR³～R¹⁰およびC₀～C₄の、もしくはC₀～C₂のアルキル-R³～R⁴から独立して選択される一つまたは二つの置換基により所望により置換されていてよい6～10員環の芳香族の環系を表す。

10

【0044】

さらなる態様では、R⁷が、一つまたはそれ以上の(例えば、一つの、二つの、三つのもしくは四つの)ハロゲン原子により所望により置換されていてよい5～10員環(例えば、6～10員環の)の芳香族の環系を表す。

さらなる態様では、R⁷は、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、ヒドロキシル、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、CF₃もしくはOCF₃により所望により置換されていてよいフェニルまたはナフチルである。

【0045】

本発明のもう一つの態様では、R²～R⁴、R²～R⁵、R²～R⁶、R²～R⁷、R²～R⁸およびR²～R⁹がそれぞれ独立して、水素またはC₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルを表す。もし二つ以上の-NR²～R⁵基があるならば、基は、お互いに、同一であるかもしくは異なり得ることが理解されねばならない。もし二つ以上の-NR²～R⁷基があるならば、同様なコメントが適用する。

20

【0046】

さらなる態様では、R³～R¹⁰が、水素；C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキル；フェニル-C₀～C₆、またはC₀～C₄の、もしくはC₀～C₂のアルキル(例えば、フェニルもしくはベンジル)；またはC₁～C₆の、C₁～C₄の、C₁～C₂の、C₂～C₆の、もしくはC₂～C₄のアルキレン-NR³～R¹⁰を表して、R³～R¹⁰およびR³～R¹⁰の何れかがそれぞれ独立して、水素またはC₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒にR³～R¹⁰およびR³～R¹⁰が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルのように、窒素および酸素から選択されるさらなる環へテロ原子を所望により含んでよい4～6員環の飽和の複素環式の環を形成する。

30

【0047】

さらなる態様では、R³～R¹⁰が、水素；C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキル；フェニル-C₀～C₆、またはC₀～C₄の、もしくはC₀～C₂のアルキル(例えば、フェニルもしくはベンジル)；またはC₂～C₆の、もしくはC₂～C₄のアルキレン-NR³～R¹⁰を表して、R³～R¹⁰およびR³～R¹⁰の何れかがそれぞれ独立して、水素またはC₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒にR³～R¹⁰およびR³～R¹⁰が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルのように、窒素および酸素から選択されるさらなる環へテロ原子を所望により含んでよい4～6員環の飽和の複素環式の環を形成する。

40

【0048】

まださらなる態様では、R³～R¹⁰が、水素；C₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキレン-NR³～R¹⁰を表して、R³～R¹⁰およびR³～R¹⁰の何れかがそれぞれ独立して、水素またはC₁～C₆の、もしくはC₁～C₄の、もしくはC₁～C₂のアルキルを表すか、またはそれにそれらが結合する窒素原子と一緒にR³～R¹⁰およびR³～R¹⁰が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルのように、窒素および酸素から選択されるさらなる環へテロ原子を所望により含んでよ

50

い4～6員環の飽和の複素環式の環を形成する。

【0049】

さらなる態様では、 $R^{3\sim 3}$ が、水素； $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキル；フェニル- $C_0 \sim C_6$ 、または $C_0 \sim C_4$ の、もしくは $C_0 \sim C_2$ のアルキル(例えば、フェニルもしくはベンジル)；または $C_2 \sim C_6$ の、もしくは $C_2 \sim C_4$ のアルキレン- $NR^{3\sim 7}R^{3\sim 8}$ を表して、 $R^{3\sim 7}$ および $R^{3\sim 8}$ の何れかがそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルを表すか、またはそれらが結合する窒素原子と一緒に $R^{3\sim 7}$ および $R^{3\sim 8}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルもしくはモルホリニルのように、窒素および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含んでよい4～6員環の飽和の複素環式の環を形成する。 10

もう一つの態様では、 $R^{3\sim 3}$ が、水素； $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルまたはフェニルを表す。

【0050】

さらなる態様では、 $R^{3\sim 4}$ が、飽和の、5もしくは6員環の窒素を含有する環、例えば、ヒダントインのように一つもしくは二つの環窒素原子を含有している環、を表す。

まださらなる態様では、 $R^{3\sim 5}$ および $R^{3\sim 6}$ がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ の、もしくは $C_1 \sim C_4$ の、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルキルを表す

【0051】

もう一つの態様では、本発明は； 20

R^1 が水素であり；

e が0もしくは1(例えば1)であり；

R^2 および R^3 が、水素もしくはメチルであり(例えば、 R^2 および R^3 が両方とも水素である)；

R^4 および R^5 、ならびに、存在するときには、 R^4 および R^5 が全て水素であり；
 A が $C(O)$ であり；

D が O であり；

m が1もしくは2(例えば1)であり；

n が1であり；

$R^{7\sim a}$ および $R^{7\sim b}$ が、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル)であり、(例えば、 $R^{7\sim a}$ および $R^{7\sim b}$ が両方とも水素である)； 30

R^7 が、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロもしくはブロモ)、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CF_3 もしくは OCF_3 により所望により置換されていてよいフェニルまたはナフチルであり；

R^6 が $(CH_2)_qR^{1\sim 0\sim a}$ [式中、 q が0、1、2もしくは3(例えば2)であり； $R^1\sim 0\sim a$ が、フェニル、ピリジル、 $NR^{9\sim a}R^{9\sim b}$ もしくはピペリジニル($C(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)により任意にNで置換される)であり；ならびに $R^{9\sim a}$ および $R^{9\sim b}$ が、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル(例えば、メチルもしくはエチル)である
式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。 40

【0052】

本発明の態様(前記のただし書きを前提として)では、

R^1 が水素を表し；

e が0もしくは1であり；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^4 および R^5 のそれぞれが水素を表し；

A が $C(O)$ もしくは CH_2 を表し；

D が酸素を表し；

m が1であり；

n が1であり；

R^6 が $- (X)_p - Y - (Z)_q - R^{1\sim 0}$ 基を表し；

X が $C_1 \sim C_5$ アルキレン基を表し； 50

Z が C₁ ~ C₂ アルキレン基を表し；

p および q がそれぞれ独立して 0 もしくは 1 を表し；

Y が、結合、酸素、C H₂、もしくはN R⁹ を表し；

R⁹ がメチルもしくはエチルを表し；

R¹⁰ が、水素、フェニル、ピリジニル、もしくはC₄ アルコキシカルボニルにより所望により置換されていてよいピペリジニル基を表し；そして

R⁷ が、一つもしくはそれ以上のハロゲン原子により所望により置換されていてよい 6 ~ 10 員環の芳香族の環系を表す。

【0053】

本発明の態様(前記のただし書きを前提として)では、

10

R¹ が水素を表し；

e が 0 もしくは 1 であり；

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{4'} および R^{5'} のそれぞれが水素を表し；

A が C(O) を表し；

D が酸素を表し；

m が 1 であり；

n が 1 であり；

R⁶ が - (X)_p - Y - (Z)_q - R¹⁰ 基を表し；

X が C₁ ~ C₅ アルキレン基を表し；

20

Z が C₁ ~ C₂ アルキレン基を表し；

p および q がそれぞれ独立して 0 もしくは 1 を表し；

Y が、結合、酸素、C H₂ もしくはN R⁹ を表し；

R⁹ がメチルもしくはエチルを表し；

R¹⁰ が水素、フェニル、ピリジニル、もしくはC₄ アルコキシカルボニルにより所望により置換されていてよいピペリジニル基を表し；そして

R⁷ が、一つもしくはそれ以上のハロゲン原子により所望により置換されていてよい 6 ~ 10 員環の芳香族の環系を表す。

【0054】

本発明の化合物の例は、以下である：

30

4 - { (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) [3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル；

N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ] - エチル} - 3 - フェネチルオキシ - N - ピペリジン - 4 - イルメチル - プロピオンアミド；

N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド；

N - ベンジル - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド；

N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル)プロパンアミド；

40

N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - フェニル - プロパンアミド；

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド；

N - (3 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}プロピル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ) - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；

50

N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシベンチル)プロパンアミド；

3 - [2 - (4 - プロモフェニル)エトキシ] - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - N - フェネチル - プロパンアミド；

N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 7 - イル) - エチルアミノ] - エチル} - 3 - フェネチルオキシ - N - ピペリジン - 4 - イルプロパンアミド；

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパンアミド；

4 - ヒドロキシ - 7 - [2 - ({ 2 - [[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロピル] (2 - フェニルエチル)アミノ]エチル}アミノ) - エチル] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3 H) - オン；

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパンアミド；

【 0 0 5 5 】

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - { 2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}プロパンアミド；

3 - [2 - (3 - クロロフェニル)エトキシ] - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド；

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド；

3 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド；

3 - [2 - (2 - プロモ - 5 - メトキシフェニル)エトキシ] - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド；

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ] - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド；

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - (2 - メチル - 2 - フェニルプロポキシ)プロパンアミド；

3 - [2 - (2 , 6 - ジクロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド；

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド；

3 - [2 - (4 - クロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド；

3 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - 50

N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド ;

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド ;

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド ;

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - [2 - (3 - メトキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド ;

3 - [2 - (2 - クロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド ; もしくは、

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

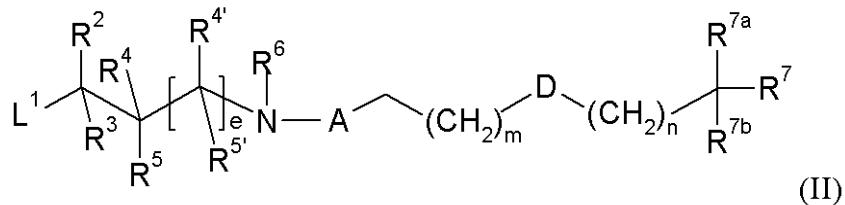
またはその薬学的に許容される塩。

【0056】

本発明はさらに、上で定義される式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供して、それは、

(a) 式(II)

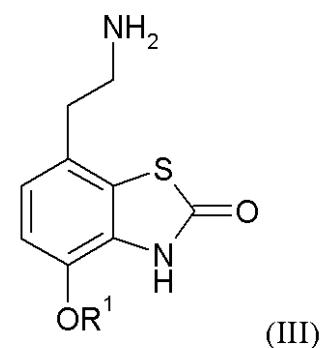
【化2】



20

[式中、L¹が脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラ-トルエンスルホネート)を表して、e、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、A、D、mおよびnは、式(I)で定義される通りであるが、R²およびR³が、両方ともアルキルでない]の化合物を、式(III)

【化3】



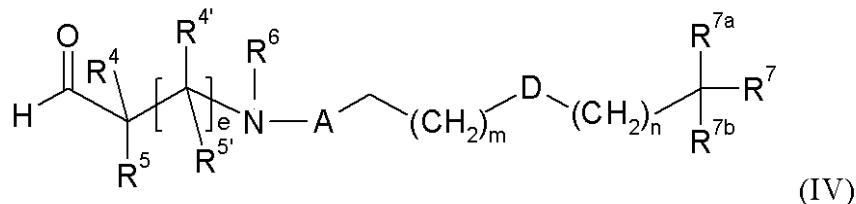
30

40

[式中、R¹が式(I)で定義される通りである]の化合物またはその適当な塩(例えば、臭化水素酸塩もしくは塩酸塩)と、塩基(例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン)の存在で、反応させ；または

(b) R²およびR³がそれぞれ水素を表すときには、式(IV)

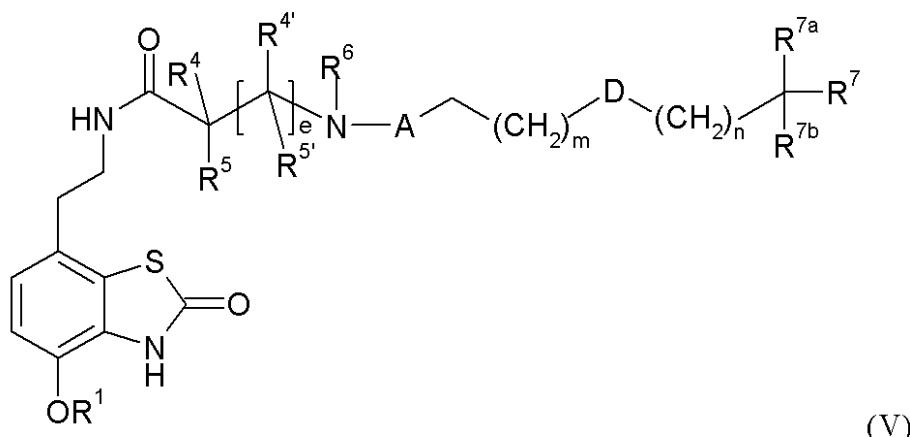
【化4】



[式中、e、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、A、D、mおよびnが、式(I)で定義される通りである]の化合物を、上の(a)で定義される式(III)の化合物もしくはその適当な塩と適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、またはパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で反応させ；または

(c) R²およびR³がそれぞれ水素を表すときには、式(V)

【化5】



[式中、e、R¹、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、A、D、mおよびnが、式(I)で定義される通りである]の化合物を、適当な還元剤(例えば、水素化アルミニウムリチウムもしくはボラン-テトラヒドロフラン複合体)と接触すること；ならびに任意に(a)、(b)もしくは(c)の後で、一つもしくはそれ以上の以下：

- ・ 得られた化合物を本発明のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

を行うこと、

を含む。

【0057】

(a)法では、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール、n-ブタノールもしくはジメチルスルホキシドのような有機溶媒の中で、例えば、50～140の範囲にある温度で、反応を便利に行い得る。

【0058】

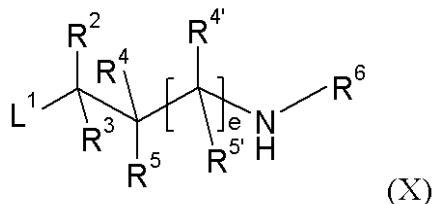
(b)法では、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸もしくは10重量%までの水および酢酸を含有しているN,N-ジメチルホルムアミドのような有機溶媒の中で、反応を便利に行い得る。

(c)法では、テトラヒドロフランのような有機溶媒の中で、例えば、0～60の範囲にある温度で、反応を便利に行い得る。

【0059】

Aがカルボニルを表す式(II)の化合物は、式(X)

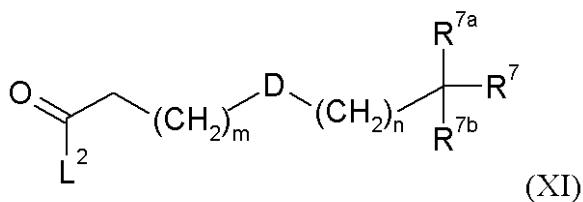
【化6】



[式中、 L^1 、 e 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ および R^6 が、式(II)で定義される通りである]の化合物を、式(XI)

10

【化7】



[式中、 L^2 が、脱離基(ヒドロキシルもしくはハロゲン、例えば塩素、のような)を表して、 m 、 n 、 D 、 R^7 、 R^{7a} および R^{7b} が、式(II)で定義される通りである]の化合物と反応させることにより製造され得る。

20

【0060】

L^2 がヒドロキシルを表すときには、活性化剤、例えば、カルボジイミダゾールもしくはヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HATU)の存在で、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはジクロロメタンの中で、例えば、0~60の範囲にある温度で、反応を便利に行う。

【0061】

L^2 が塩素を表すときには、塩基、例えば、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタンもしくはテトラヒドロフランの中で、例えば、0~25の範囲にある温度で、反応を便利に行う。

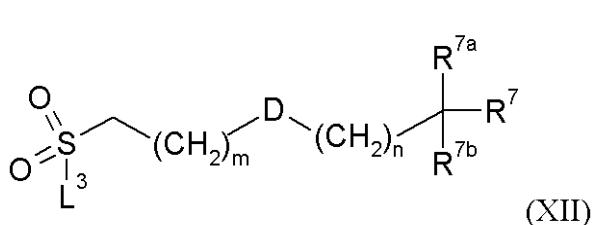
30

【0062】

Aがメチレンを表す式(I)の化合物は、Aがカルボニルを表す式(I)の相当する化合物を、還元剤、例えば、水素化アルミニウムリチウムもしくはボラン-テトラヒドロフラン複合体と、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランの中で、例えば、0~60の範囲にある温度で、接触することにより製造され得る。

【0063】

Aがスルホニルを表す式(II)の化合物は、上で定義される式(X)の化合物を、式(XII)



[式中、 L^3 が、脱離基(例えばハロゲン)を表して、 m 、 n 、 D 、 R^7 、 R^{7a} および R^{7b} が、式(II)で定義される通りである]の化合物と反応させることにより製造され得る。塩基、例えば、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタンもしくはテトラヒドロフランの中で、例えば、0~25

50

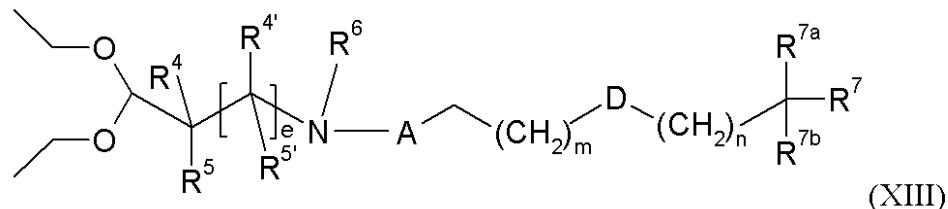
の範囲にある温度で、反応を行い得る。

式(III)の化合物は、Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642に記述されている通りに製造され得る。

【0064】

式(IV)の化合物は、式(XIII)

【化9】

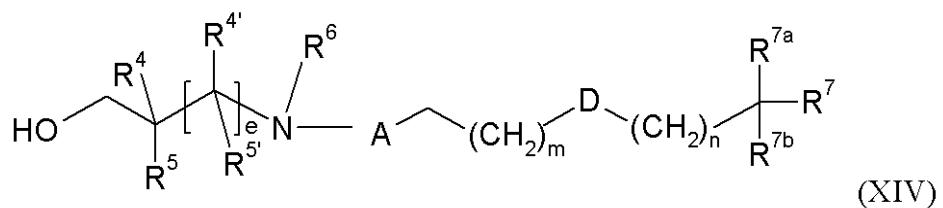


[式中、e、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、A、D、mおよびnが、式(IV)で定義される通りである]の化合物を、濃塩酸のような強酸と、1,4-ジオキサンのような有機溶媒の中で、例えば25°の温度で処理することにより製造され得る。

【0065】

これに代えて、式(IV)の化合物は、式(XIV)

【化10】

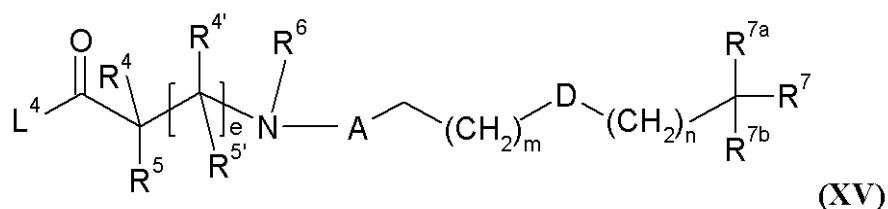


[式中、e、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、A、D、mおよびnが、式(IV)で定義される通りである]の化合物を、酸化剤、例えば、クロロクロム酸ピリジニウムもしくはデス-マーチンのペルイオジナン、と有機溶媒、例えば、ジクロロメタンの中で、例えば25°の温度で、酸化することにより製造され得る。当業者に公知のように、他の酸化手順、例えば、Synthesis, 1981, 3, 165に概略されているスワーン酸化、をまた使用し得る。

【0066】

式(V)の化合物は、式(XV)

【化11】



[式中、L⁴が脱離基(例えば塩素もしくはヒドロキシル)を表して、e、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、A、D、mおよびnが、式(V)で定義される通りである]の化合物を、上で定義される式(III)の化合物もしくはその適当な塩と反応させることにより製造され得る。

【0067】

L⁴が塩素を表すときには、塩基、例えば、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタンの中で、例えば、0~25°

の範囲にある温度で、反応を便利に行う。

【0068】

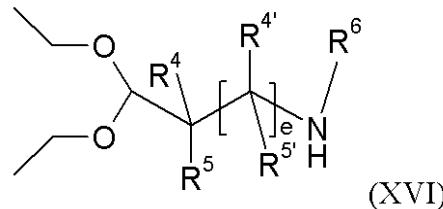
L⁴ がヒドロキシルを表すときには、活性化剤、例えば、カルボジイミダゾールもしくはヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HATU)の存在で、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはジクロロメタンの中で、例えば、0~60 の範囲にある温度で、反応を便利に行う。

【0069】

A がカルボニルを表す式(XIII)の化合物は、式(XVI)

【化12】

10



[式中、e、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'} および R⁶ が、式(XIII)で定義される通りである]の化合物を、上で定義される式(XI)の化合物と反応させることにより製造され得る。

【0070】

20

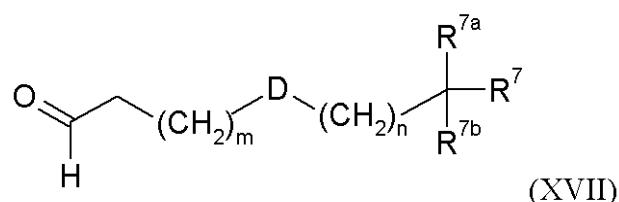
A がスルホニルを表す式(XIII)の化合物は、上で定義される式(XVI)の化合物を、上で定義される式(XI)の化合物と、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在で、ジクロロメタンもしくはテトラヒドロフランのような有機溶媒の中で、例えば、0~25 の範囲にある温度で、反応させることにより製造され得る。

【0071】

A がメチレンを表す式(XIII)の化合物は、上で定義される式(XVI)の化合物を、式(XVII)

【化13】

30



[式中、m、n、D、R⁷、R^{7a} および R^{7b} が、式(XIII)で定義される通りである]の化合物と、還元剤、例えば、水素化シアノホウ素ナトリウムもしくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムの存在下で、有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ジクロロメタンもしくは、例えば、0~10 重量% の水を含有している N,N-ジメチルホルムアミドの中で、反応させることにより製造され得る。有機溶媒、例えば、エタノール、酢酸もしくはメタノール(または何れかの組合せ)の中で、適当な触媒、例えば、5~10 重量% のパラジウム炭素もしくは酸化白金と共に水素ガスの雰囲気下に、反応をまた実施することができた。

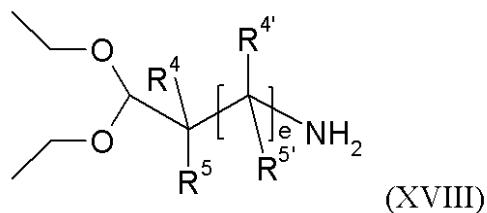
40

式(XIV)および(XV)の化合物は、式(XIII)の化合物の製造について記述されたものと同様な方法により製造され得る。

【0072】

式(XVI)の化合物は、式(XVIII)

【化 1 4】

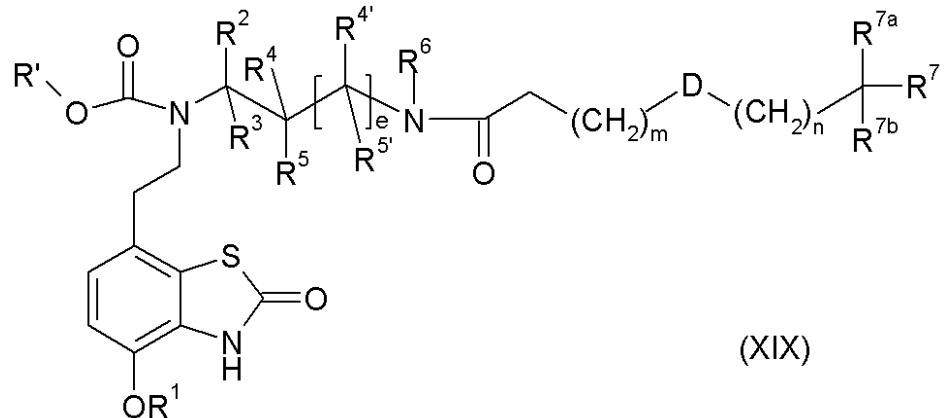


[式中、e、R⁴、R⁵、R⁴’およびR⁵’が、式(XVI)で定義される通りである]の化合物を、式(XIX)の化合物、R⁶-CHO、[式中、R⁶が、式(XVI)で定義される通りである]と、還元剤、例えば、水素化シアノホウ素ナトリウムもしくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムの存在下で、有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ジクロロメタンもしくは、例えば、0～10重量%の水を含有しているN,N-ジメチルホルムアミドの中で、反応させることにより製造され得る。有機溶媒、例えば、エタノール、酢酸もしくはメタノール(または何れかの組合せ)の中で、適当な触媒、例えば、5～10重量%のパラジウム炭素もしくは酸化白金と共に水素ガスの雰囲気下に、反応をまた実施することができた。

〔 0 0 7 3 〕

式(I)[式中、AがC(0)であり、eが0であって、R²、R³、R⁴およびR⁵が全て水素である]の化合物は、式(XIX)：

【化 1 5 】

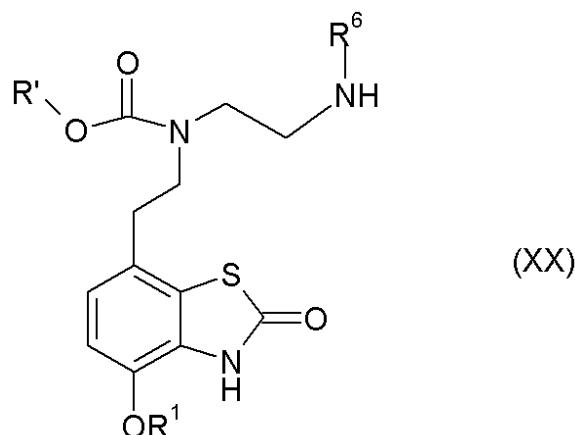


[式中、R' が、アルキルもしくは保護基の他の適当な部分(C_nb_mz のような)である]の化合物の、例えば、適当な溶媒(例えばジクロロメタン)の中でのトリフルオロ酢酸もしくはアルコール系溶媒の中で Pd / C の上の水素添加を用いる、脱保護により製造することができます。

【 0 0 7 4 】

式(XIX)の化合物は、式(XX)

【化16】

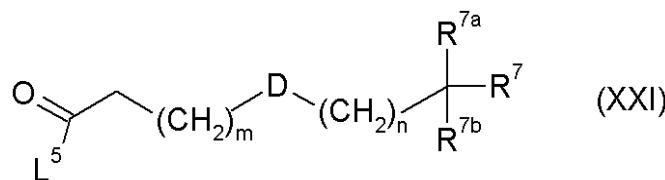


(XX)

10

の化合物を、式(XXI)：

【化17】



(XXI)

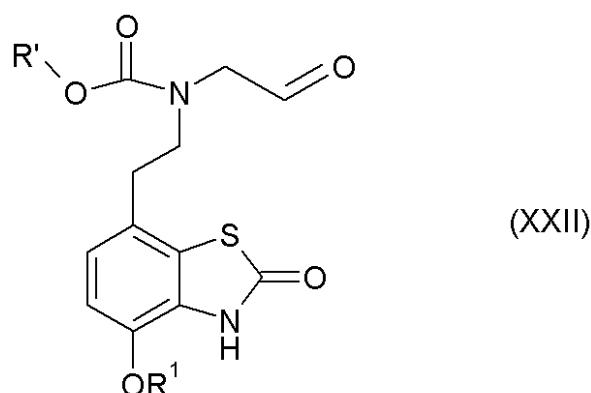
20

[式中、R⁵が、OH、Clもしくは、式(XXI)の残部と一緒に、適当な酸無水物である]の酸または酸誘導体と；適当な溶媒の中でおよび、任意に、適当なカップリング試薬(DCC、PyBOPもしくはHATUのような)の中でカップリングさせることにより製造されることができる。

【0075】

式(XX)の化合物は、式(XXII)：

【化18】



(XXII)

30

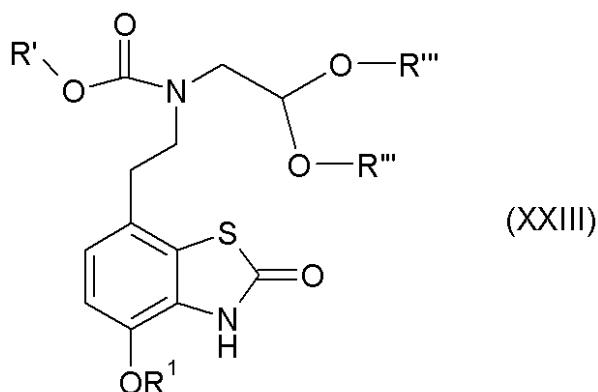
の化合物を、NH₂R⁶と、例えば、還元的アミノ化条件(アルコール系水溶液の中で水素化シアノホウ素ナトリウムもしくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いるような)または水の中でもしくは水と混和性の共溶媒(例えば、THF、しかし、例えば、アルコール以外の溶媒)と共に接触水素添加(例えばPd/C)を用いて、反応することにより製造されることができる。

40

【0076】

式(XXII)の化合物は、式(XXIII)：

【化19】



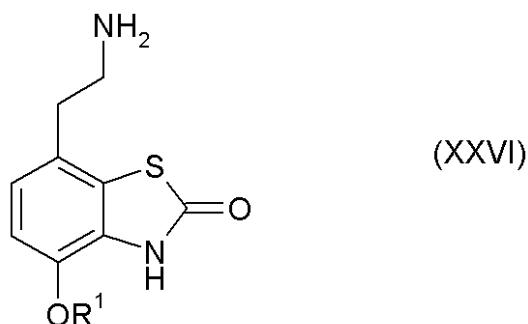
10

[式中、それぞれの R^{'''} が、独立して、C₁ ~ ₆ アルキルである]の化合物の、例えば、水もしくは別のカルボニル化合物(例えばアセトンとのアセタール交換反応)の存在で酸、を用いる、アセタール加水分解により製造されることができる。

【0077】

式(XXIII)の化合物は、式(XXVI)

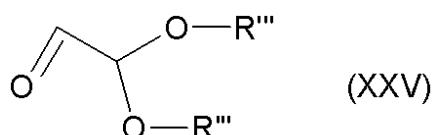
【化20】



20

の化合物の、式(XXV)

【化21】



30

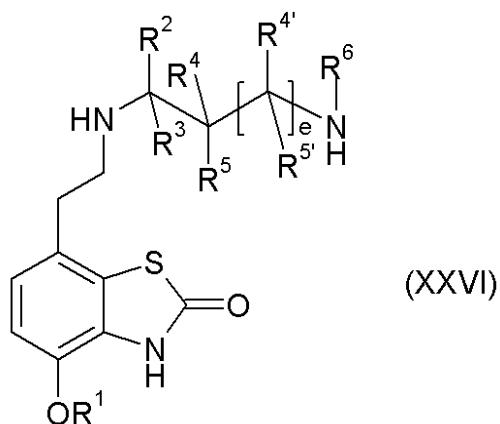
の化合物と、例えば、還元的アミノ化(アルコール系水溶液の中で水素化シアノホウ素ナトリウムもしくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いるような)または接触水素添加[例えば、水の中でもしくは水と混和性の共溶媒(例えば、T H F、しかし、例えば、アルコール以外の溶媒)と共に P d / C]を用いて、カップリングさせること; および次いで、そのように生成された生成物を R'OC(O)R^{''''}[式中、R^{''''} が、塩化物もしくは R'OC(O)O である(即ち、化合物は全体として酸無水物である)]で、文献に公知の標準的な条件下に、保護することにより、製造されることができる。

40

【0078】

式(I)[式中、A が C(O) であって、R² および R³ が両方ともアルキルである]の化合物は、式(XI)[式中、L² が、脱離基(ヒドロキシルもしくはハロゲン、例えば塩素、のよう)である]の化合物を、式

【化22】



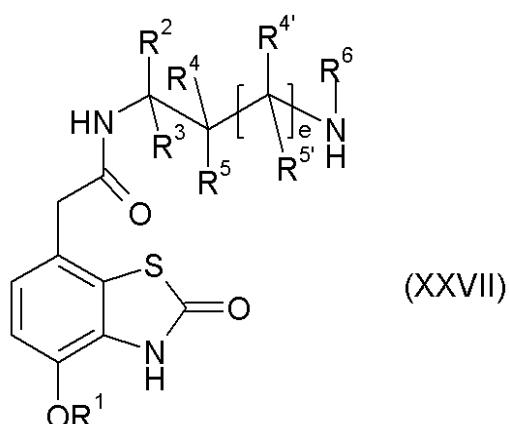
10

の化合物と、標準的な文献条件下にカップリングさせることにより製造することができる。

【0079】

式(XXVI)の化合物は、式(XXVII)：

【化23】



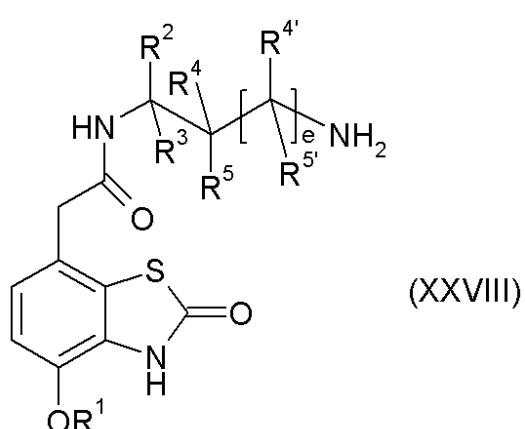
20

の化合物を、文献のアミドを還元する条件(例えば、10～50の範囲における温度でテトラヒドロフラン中のボランを用いて)下に還元することにより製造することができる。

【0080】

式(XXVII)[式中、R⁶が水素以外である]の化合物は、式(XXVIII)：

【化24】



40

の化合物の、適切なアルデヒド(例えば、式(O)C₁H₂C₁H₂-Y-(Z)_q-R¹のアル

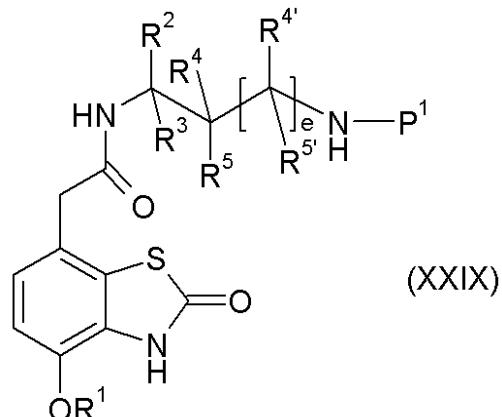
50

デヒド)との水素添加[例えば、適当な溶媒(例えばエタノール)の中で10～50の範囲における温度で適当な触媒(パラジウム炭素のような)を用いる1～5バールの水素]によるか、または適当な溶媒(メタノールおよび酢酸のような)の中で10～40の範囲における温度で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムもしくは水素化シアノホウ素ナトリウムを用いることによるかの何れかで、還元的アミノ化により製造されることができる。

【0081】

式(XXVIII)の化合物は、式(XXIX)：

【化25】

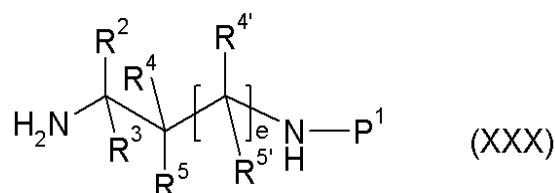


[式中、P¹が、tert-ブトキシカルボニルのような、適当な保護基である]の化合物を、標準的な文献条件(10～30でジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸のような)下に脱保護することにより製造されることができる。

【0082】

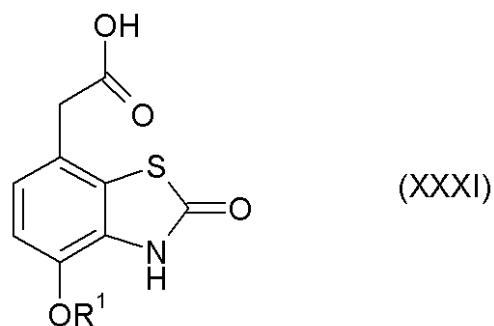
式(XXIX)の化合物は、式(XXX)：

【化26】



の化合物を、式(XXXI)：

【化27】



の化合物と、不活性な溶媒(例えばジクロロメタン)の中で適当な塩基(第三級アミン、例えば、トリエチルアミンもしくはヒューニッヒの塩基)の存在で-20～50の範囲における温度で、ペプチドのカップリング試薬(DCC、EDCIもしくはHATU)の存在で、カップリングさせることにより製造されることができる。

【0083】

式(X)、(XI)、(XII)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XXVI)、(XXV)、(XXX)および(XXXI)の化合物は、市販されているか、文献で既知であるか、もしくは公知の技法を用いて製造

され得るかの何れかである。

式(I)の化合物を標準的な手順を用いて、式(I)のさらなる化合物に変換することができる。

【0084】

例えば、 R^{1-0} が、C₁ ~ C₆アルコキシカルボニル置換基により置換される3 ~ 10員環の環系(例えば、ピペリジニル)を表す式(I)の化合物は、環系が非置換である相当する化合物に、前者を、ジクロロメタンもしくは1,4-ジオキサンのような有機溶媒の中で、例えば、15 ~ 30の範囲における温度で、例えば、トリフルオロ酢酸もしくは無水塩化水素で処理することにより、変換され得る。

【0085】

本発明の方法では、試薬の中のヒドロキシルまたはアミノ基のような特定の官能基が保護基により保護される必要があり得ることが、当業者により理解されるであろう。かくして、式(I)の化合物の製造が、適切な段階において、一つもしくはそれ以上の保護基の除去を伴い得る。

【0086】

官能基の保護ならびに脱保護が、‘Protective Groups in Organic Chemistry’, edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)およびProtective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, T. W. Green and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)の中に記述されている。

【0087】

上の式(I)の化合物は、それらの薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩(例えば、二塩酸塩)、臭化水素酸塩(例えば、二臭化水素酸塩)、トリフルオロ酢酸塩(例えば、二トリフルオロ酢酸塩)、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはp-トルエンスルホン酸塩のような酸付加塩に変換され得る。

【0088】

式(I)の化合物は、立体異性体の型で存在する能力がある。本発明が式(I)の化合物の全ての幾何学的なおよび光学的な異性体(アトロブ異性体を含んで)ならびにラセミ化合物を含むそれらの混合物の使用を包含することは理解されるであろう。互変異性体およびそれらの混合物の使用はまた、本発明の局面を形成する。鏡像異性体的に純粋な型が特に望ましい。

【0089】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、以下の処置に使用されることができる：

1. 呼吸器：以下を含む閉塞性疾患：間欠性のおよび持続性の両者の、ならびに全ての重症度の、気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性(アスピリンおよびN A S A I D誘発性を含む)、および塵埃誘発性の喘息、ならびに気道過敏反応の他の原因；慢性の閉塞性肺疾患(C O P D)；感染性および好酸球増加性気管支炎を含む、気管支炎；肺気腫；気管支拡張症；囊胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維化肺胞炎、特発性間質性肺炎、抗悪性腫瘍療法の合併症としての線維症ならびに結核およびアスペルギルス症ならびに他の真菌感染症を含む、慢性感染を含む、肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の脈管炎性および血栓性障害、ならびに肺高血圧；気道の炎症性および分泌性状態に関連する慢性咳、ならびに医原性咳の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎、ならびに血管運動神経性鼻炎を含む急性のおよび慢性の鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻茸；一般的な風邪を含む急性ウイルス感染症、および呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルス、コロナウイルス(S A R Sを含む)もしくはアデノウイルスによる感染症；または好酸球性食道炎；

【0090】

2. 骨および関節：原発性のおよび、例えば、先天性股関節形成異常に続発性の両方の

10

20

30

40

50

、変形性関節炎／骨関節症に関連するかもしくはそれを含む関節炎；頸部および腰部脊椎炎、ならびに腰痛および頸部痛；骨粗鬆症；関節リウマチおよびスタイル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、および鑑別不能型脊椎関節症を含む血清陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎ならびに、ポット病およびポンセット症候群を含む、結核のような他の感染関連関節症および骨障害；尿酸痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアバタイト関連腱、滑液囊および滑膜炎症を含む急性のおよび慢性の結晶誘発性滑膜炎；ベーチェット病；原発性および続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合結合組織病、および鑑別不能型結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発性筋痛；関節の分布を問わない特発性炎症性関節炎を含む若年性関節炎および関連する症候群、ならびにリウマチ熱およびその全身性合併症；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャーグ-ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顯微鏡的多発動脈炎、ならびにウイルス感染、過敏性反応、クリオグロブリンおよびパラタンパク質に関連する血管炎を含む血管炎；腰痛；家族性地中海熱、マックル-ウエルズ症候群、家族性アイルランド熱、菊地病；薬物誘発性関節痛、腱炎、および筋炎；

【0091】

3. 疼痛および損傷[例えばスポーツによる損傷]もしくは疾患に因る筋骨格障害の結合組織リモデリング：関節炎(例えば、関節リウマチ、変形性関節炎、痛風もしくは結晶性関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性もしくは頸関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、ページェット病もしくは骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合結合組織障害、脊椎関節症もしくは歯周病(例えば歯周炎)；

【0092】

4. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎もしくは他の湿疹性皮膚疾患、および遅延型過敏反応；植物性および光線皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壞疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水泡症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒疹、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スイート症候群、ウェーバー-クリスチヤン症候群、多形性紅斑；感染性のおよび非感染性の両方の蜂窩織；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性皮膚癌および他の形成異常性病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

【0093】

5. 眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫；網膜を冒す変性もしくは炎症性障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌、および細菌を含む感染症；

【0094】

【0095】

6. 消化管：舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性食道炎を含む、食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸結腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門搔痒症；セリック病、過敏性大腸症候群、および腸から離れた作用を有し得る食物関連アレルギー(例えば片頭痛、鼻炎もしくは湿疹)；

【0096】

7. 腹腔：自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む、肝炎；肝線維症および肝硬変；胆囊炎；急性および慢性両方の膵臓炎；

【0097】

8. 泌尿生殖器：間質性腎炎を含む腎炎および糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性)膀胱炎を含む膀胱炎およびハナー潰瘍；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部膿炎；ペイロニー病；勃起障害(男性および女性両方)；

【0098】

9. 同種移植拒絶：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは網膜の移植後または輸血後の急性のおよび慢性の移植拒絶；または慢性移植片対宿主病；

10

20

30

40

50

【0099】

10. 中枢神経系：アルツハイマー病ならびにCJDおよびnvcJDを含む他の認知症となる障害；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髓性症候群；脳のアテローム性動脈硬化症および血管炎；一過性動脈炎、重症筋無力症；内臓痛、頭痛、片頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節痛および骨痛、癌および腫瘍侵襲から起こる疼痛、糖尿病性、帯状疱疹後、およびHIV隨伴性ニューロパシーを含む神経因性疼痛症候群を含む急性および慢性疼痛(中枢もしくは末梢由来にかかわらず急性、間欠性、または持続性)；神経サルコイドーシス；悪性物、感染、もしくは自己免疫の過程の中枢のおよび末梢の神経系合併症；

【0100】

10

11. 橋本甲状腺炎を含む他の自己免疫性のおよびアレルギー性の障害、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群；

【0101】

12. 後天性免疫不全症候群(AIDS)、らい病、セザリー症候群、および新生物隨伴症候群を含む；炎症性のもしくは免疫学的の成分での他の障害；

【0102】

13. 心血管系：冠動脈および末梢循環に影響を及ぼすアテローム性動脈硬化症；心外膜炎；心筋炎、心筋サルコイド症を含む炎症性および自己免疫性心筋症；虚血再灌流障害；心内膜炎、心弁膜炎、および感染性(例えは梅毒性)血管炎を含む大動脈炎；血管炎；深部静脈血栓および拡張蛇行静脈の合併症を含む、静脈炎および血栓症を含む近位および末梢静脈障害；

20

【0103】

14. 腫瘍：転移性疾患および腫瘍再発、ならびに新生物隨伴症候群の予防および処置を含む；前立腺、乳房、肺、卵巣、脾臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍および骨髄(白血病を含む)ならびにホジキンおよび非ホジキン病のようなリンパ球成長系を冒す悪性疾患を含む一般的な癌の処置；および

【0104】

15. 消化管：セリック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、間欠性大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸管から離れて作用を有する食物関連性アレルギー、例えは、片頭痛、鼻炎および湿疹。

30

【0105】

故に、本発明は、治療に使用するための、上記で定義の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0106】

さらなる局面において、本発明は、治療で使用するための医薬品の製造における、上記で定義の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0107】

本明細書の文脈において、用語“治療”がまた、そうでない旨の具体的な指摘のない限り、“予防”を含む。用語“治療的な”および“治療的に”はこれに従って解釈されるべきである。

40

【0108】

予防は、問題の疾患もしくは状態に以前罹患したか、または他のことで罹患するリスクが高いと考えられるヒトの処置に特に妥当であると期待されている。特定の疾患もしくは状態を発症するリスクにあるヒトは、疾患もしくは状態の家族歴を有する者、または遺伝子検査もしくはスクリーニングにより疾患もしくは状態を発症する感受性が特に高いと確認された者を含む。

【0109】

本発明はまださらに、上記で定義の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩

50

の治療的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む、炎症性の疾患もしくは状態(可逆性閉塞性気道疾患もしくは状態を含む)を処置するか、またはそのリスクを低減する方法を提供する。

【0110】

特に、本発明の化合物は、成人呼吸困難症候群(A R D S)、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性の閉塞性肺疾患(C O P D)、喘息および鼻炎の処置に使用され得る。

【0111】

上述の治療的な使用のためには、投与される投与量が、勿論、使用される化合物、投与のモード、望まれる処置および指示される障害で変動するであろう。例えば、本発明の化合物の一日投与量が、もし吸入されるならば、体重1キログラム当り0.05マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)~体重1キログラム当り100マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)の範囲にあり得る。これに代えて、もしも化合物は経口で投与されるならば、本発明の化合物の一日投与量が、体重1キログラム当り0.01マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)~体重1キログラム当り100ミリグラム(mg/kg)の範囲にあり得る。

10

【0112】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩はそれら自身で使用され得るが、その中で式(I)の化合物/塩(活性成分)が薬学的に許容されるアジュバント、希釈物もしくは担体と組み合わさっている医薬組成物の形態で一般的に投与される。適当な医薬組成物の選択および製造のための従来の手順は、例えば、“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”、M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記述されている。

20

【0113】

投与のモードに依存して、医薬組成物は、0.05~99%w(重量パーセント)、さらに好ましくは、0.05~80%w、まださらには好ましくは、0.10~70%w、そしてなおさらには好ましくは、0.10~50%wの活性成分を好ましくは含み、全ての重量百分率は総組成物に基づいている。

【0114】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈物もしくは担体と一緒に、上記で定義の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0115】

30

本発明はさらに、上記で定義の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容されるアジュバント、希釈物もしくは担体と共に混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造のための方法を提供する。

【0116】

医薬組成物は、局所的に(例えば、皮膚にまたは肺および/もしくは気道に)、例えば、クリーム剤、液剤、懸濁剤、ヘプタフルオロアルカン(H F A)エアゾールならびに乾燥粉剤製剤、例えば、Turbuhaler[登録商標]として知られる吸入器の中の製剤の形態で;または全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤もしくは顆粒剤の形態で経口投与により;または、液剤もしくは懸濁剤の形態で非経口投与により;または皮下投与により;または坐剤の形態で直腸投与により;または経皮的に投与され得る。

40

【0117】

本発明の化合物の乾燥粉剤製剤および加圧H F Aエアゾールは、経口のもしくは経鼻の吸入により投与され得る。吸入のためには、化合物は望ましくは超微粒子状にされる。超微粒子状の化合物は好ましくは、10 μm 以下の質量中央半径を有して、C₈~C₂₀脂肪酸もしくはその塩、(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキル糖、過フッ素化のもしくはポリエトキシ化の表面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤、のようないわゆる分散剤の助けで噴射剤の混合液の中に懸濁され得る。

【0118】

本発明の化合物は、乾燥粉剤吸入器によりまた投与され得る。吸入器は、単回もしくは多回投与吸入器であってよく、呼吸駆動型乾燥粉剤吸入器であり得る。

50

【0119】

一つの可能性は、本発明の超微粒子状の化合物を担体物質、例えば、単糖、二糖もしくは多糖、糖アルコール、または別のポリオールと共に混合することである。適当な担体は、糖類、例えば、乳糖、グルコース、ラフィノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、ショ糖、マンニトール；およびでん粉である。これに代えて、超微粒子状の化合物は、別の物質により被膜され得る。粉剤混合物は、それぞれが活性化合物の望ましい服用量を含有している、硬ゼラチンカプセルの中にまた分配され得る。

【0120】

もう一つの可能性は、超微粒子状の粉末を吸入過程の間に粉々になる球体に加工することである。この球体化された粉末は、例えば、その内で投与単位が患者により次いで吸入される望ましい服用量を計量するTurbuhaler[登録商標]として知られる、多回投与吸入器の薬物貯蔵部の中に充填され得る。このシステムにより、活性成分が、担体物質と共にまたは無しで、患者に送達される。

10

【0121】

経口投与のためには、本発明の化合物は、アジュバントまたは担体、例えば、乳糖、糖、ソルビトール、マンニトール；でん粉、例えば、馬鈴薯でん粉、トウモロコシでん粉もしくはアミロペプチノン；セルロース誘導体；結合剤、例えば、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン；および／または滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、蠍、パラフィン等と混和して、次いで、錠剤に打錠され得る。コーティング錠が望まれるならば、上記の通り製造される、芯を、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含有し得る濃厚な糖溶液で被覆し得る。あるいは、錠剤を、容易に蒸発する有機溶媒の中に溶解される適当な高分子で被覆し得る。

20

【0122】

軟ゼラチンカプセルの製造のためには、本発明の化合物を、例えば、植物油もしくはポリエチレングリコールと混和し得る。硬ゼラチンカプセルは、錠剤用の上述の添加物の何れかを用いる化合物の顆粒剤を含有し得る。また、本発明の化合物の液剤のもしくは半固体の製剤を硬ゼラチンカプセルの中に充填し得る。

【0123】

経口投与用の液剤製剤は、シロップ剤もしくは懸濁剤、例えば、本発明の化合物を含有している液剤の形態であってよく、バランスは糖ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合液である。所望により、そのような液剤製剤は、着色剤、矯味剤、サッカリンおよび／または増粘剤としてのカルボキシセルロースもしくは当業者に公知の他の添加物を含有し得る。

30

本発明の化合物は、上の状態の処置に用いられる他の化合物と併用してまた投与され得る。

【0124】

それ故に、本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を、記載の状態の一つもしくはそれ以上の処置のための、別の治療剤もしくは薬剤と同時にまたは別々に、または組み合わせ製剤として投与する、組み合わせ療法に関する。

40

【0125】

特に、(限定するものではないが)関節リウマチ、骨関節炎、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬、および炎症性大腸疾患のような炎症性疾患の処置のために、本発明の化合物を以下の薬剤と併用し得る：局所投与もしくは全身投与によるかに關わらず、非選択的シクロオキシゲナーゼCOX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナク；ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンのようなプロピオニ酸；メフェナム酸のようなフェナメート、インドメタシン、スリニダク、アザプロバゾン、フェニルブタゾンのようなピラゾロン、アスピリンのようなサリチル酸エステル)を含む非ステロイド系抗炎症剤(以下

50

NSAIDと呼称) ; シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与体(CIND) ; グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内もしくは関節内経路により投与されるかに関わらず) ; メトレキセート ; レフルノミド ; ヒドロキシクロロキン ; d-ペニシラミン ; オーラノフィンまたは他の非経口的もしくは経口的金製剤 ; 鎮痛剤 ; ジアセレイン ; ヒアルロン酸誘導体のような関節内投与治療 ; ならびにグルコサミンのような栄養補給剤。

【0126】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、アルファー、ベータ-およびガンマインターフェロンを含むサイトカインまたはサイトカイン機能のアゴニストもしくはアンタゴニスト(SOCS系のモジュレーターのようなサイトカイン情報伝達経路に作用する薬剤を含む) ; インスリン様成長因子I型(IGF-1) ; IL-1から17を含むインターロイキン(IL)およびアナンキラのようなインターロイキンアンタゴニストもしくは阻害剤 ; 抗TNFモノクローナル抗体(例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、およびCDP-870)のような腫瘍壊死因子アルファー(TNF-)阻害剤ならびにイムノグロブリン分子(エタネルセプトのような)を含むTNF受容体アンタゴニストおよびペントキシフィリンのような低分子量薬剤との組み合わせに関する。

10

【0127】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーについて) ; CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーについて)ならびにC-X₃-CファミリーについてCX₃CR1のアンタゴニストのようなケモカイン受容体機能のモジュレーターとの組み合わせに関する。

20

【0128】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、マトリックスマタロプロテアーゼ(MMP)、即ち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、ならびにアグリカナーゼ；特にコラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-2)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメライシン-1(MMP-3)、ストロメライシン-2(MMP-10)、ならびドキシサイクリンのような薬剤を含んで、ストロメライシン-3(MMP-11)およびMMP-9およびMMP-12の阻害剤との組み合わせに関する。

30

【0129】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、ならびにジレウトン；ABT-761；フェンレウトン；テポキサリン；アボット-79175；アボット-85761；N-(5位置換)-チオフェン-2-アルキルスロホンアミド；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン；ゼネカZD-2138のようなメトキシテトラヒドロピラン；化合物SB-210661；L-739,010のようなピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物；L-746,530のような2-シアノキノリン化合物；またはMK-591、MK-886、およびBAY-X-1005のようなインドールもしくはキノリン化合物；のようなロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク(FLAP)アンタゴニストの組み合わせに関する。

40

【0130】

本発明はさらに、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、ならびにL-651,392のようなフェノチアジン-3-1；CGS-25019cのようなアミジノ化合物；オンタゾラストのようなベンゾキサラミン；BIIIL-284/260のようなベンゼンカルボキシミダミド；ならびにザフィルルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP-45715A)およびBAY-X-7195のような化合物、からなる群より選択される、ロイコトリエン(LT)B4、LTC4、LTD4、および

50

L T E 4 に対する受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

【 0 1 3 1 】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、ならびにテオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサンタニンのようなホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤；PDE4阻害剤、イソ型PDE4Dの阻害剤、もしくはPDE5の阻害剤を含む選択的PDEイソ酵素阻害剤の組み合わせに関する。

【 0 1 3 2 】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、ならびに経口で、局所で、もしくは非経口で投与される；セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、ターフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、サイクリジン、もしくはミゾラスチンのようなヒスタミン1型受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

【 0 1 3 3 】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、およびプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾールのような)もしくは胃保護作用を有するヒスタミン2型受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

【 0 1 3 4 】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、およびヒスタミン4型受容体のアンタゴニストの組み合わせに関する。

【 0 1 3 5 】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、およびプロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プロソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸トラマゾリン、もしくは塩酸エチルノルエピネフリンのような、アルファー1/アルファー2アドレナリン受容体アゴニストの血管収縮剤の交感神経様作用を有する薬剤の組み合わせに関する。

【 0 1 3 6 】

本発明はさらに、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、ならびにアトロピン、ヒオスシン、グリコピロレート、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンもしくはテレンゼピンのようなムスカリン受容体(M1、M2、およびM3)アンタゴニストを含む抗コリンアゴニストの組み合わせに関する。

【 0 1 3 7 】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、およびクロモグリク酸ナトリウムもしくはネドクロミルナトリウムのようなクロモンの組み合わせに関する。

【 0 1 3 8 】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、ブロピオン酸フルチカゾン、シスレソニドもしくはモメタゾンフロエートのような、グルココルチコイドとの併用に関する。

【 0 1 3 9 】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、PPARのような核ホルモン受容体を調節する薬剤との組み合わせに関する。

【 0 1 4 0 】

本発明はまださらには、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、イムノグロブリン(Ig)もしくはIg製剤または抗-IgE(例えばオマリズマブ)のようなIg機能を調節するアンタゴニストもしくは抗体との組み合わせに関する。

【 0 1 4 1 】

本発明はさらに、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、およびサリドマ

10

20

30

40

50

イドもしくはその誘導体、レチノイド、ジトラノール、もしくはカルシポトリオールのような、別の全身のもしくは局所の投与の抗炎症剤の組み合わせに関する。

【0142】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、ならびにスルファサラジン、メサラジン、バルサラジドおよびオルサラジンのようなアミノサリチル酸エステルおよびスルファピリジン；ならびにチオプリンのような免疫調節剤、およびブデソニドのようなコルチコステロイドの組み合わせに関する。

【0143】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ペータラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドのような抗細菌剤；アシクロビル、ファミシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドホビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナマビルおよびオセルタマビルを含む抗ウイルス剤；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサキナビルのようなプロテアーゼ阻害剤；ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビンもしくはジドブジンのようなヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；またはネビラピンもしくはエファビレンズのような非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤との組み合わせに関する。

【0144】

本発明はまださらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、およびカルシウムチャンネルブロッカー、ペータアドレナリン受容体ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニストのような心血管アゴニズム薬；スタチンもしくはフィブロートのような脂質低下薬；ペントキシフィリンのような血液細胞形態のモジュレーター；血小板凝集阻害剤のような血栓溶解剤、または抗凝固剤の組み合わせに関する。

【0145】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、ならびに抗鬱剤(セルトラリンのような)、抗パーキンソン病薬(デプレニル、L-ドーパ、ロピニロール、プラミペキソール、セレジンおよびラサジリンのようなMAOB阻害剤、タスマールのような化合物P阻害剤、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチニアゴニスト、ドーパミンアゴニストもしくは神経性一酸化窒素合成酵素の阻害剤のような)、またはドネペジル、リバスチグミン、タクリン、COX-2阻害剤、プロペントフィリンもしくはメトリホナートのような抗アルツハイマー薬のような中枢神経系薬の組み合わせに関する。

【0146】

本発明はまださらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、および中枢にもしくは末梢に作用する麻酔剤(例えばオピオイドもしくはその誘導体)のような急性のもしくは慢性の疼痛の処置用の薬剤、カルバマゼピン、フェントイン、バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチリンまたは他の抗うつ剤、パラセタモール、または非ステロイド性抗炎症剤の組み合わせに関する。

【0147】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、リグノカインもしくはその誘導体のような非経口的にまたは局所的に投与される(吸入を含む)局所麻酔薬との組み合わせに関する。本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩は、ラロキシフェンのようなホルモン剤、もしくはアレンドロネートのようなビホスホネートを含む抗骨粗鬆症薬と組み合わせてまた使用することができる。

【0148】

本発明はまださらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩と、(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；(iv)IMPDH阻害剤；(v)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)チロシンキナーゼ阻害剤(Btk、Itk、

10

20

30

40

50

J a k 3 もしくはM A P、例えばゲフィチニブもしくはメシル酸イマチニブ、のような)、セリン / スレオニンキナーゼ(p 3 8 , J N K、タンパク質キナーゼA、BもしくはC、またはI K KのようなM A Pキナーゼの阻害剤のような)、または細胞周期調節に関するキナーゼ(サイクリン依存性キナーゼのような)の阻害剤のようなキナーゼ阻害剤; (v iii)グルコース - 6 リン酸脱水素酵素阻害剤; (ix)キニン - B . s u b 1 . もしくはB . s u b 2 . - 受容体アンタゴニスト; (x)抗痛風薬、例えばコルヒチン; (xi)キサンチン酸化酵素阻害剤、例えばアロブリノール; (xii)尿酸排泄薬、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンもしくはベンズプロマロン; (xiii)成長ホルモン分泌促進剤; (xiv)トランスホーミング成長因子(T G F); (xv)血小板由来成長因子(P D G F); (xvi)線維芽細胞成長因子例えば塩基性線維芽細胞成長因子(b F G F); (xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F); (xviii)カプサイシンクリーム; (xix)N K P - 6 0 8 C、S B - 2 3 3 4 1 2 (タルネット)もしくはD - 4 4 1 8 のようなタヒキニンN K . s u b 1 . またはN K . s u b 3 . 受容体アンタゴニスト; (xx)U T - 7 7 もしくはZ D - 0 8 9 2 のようなエラスターーゼ阻害剤; (xxi)T N F - アルファー変換酵素阻害剤(T A C E); (xxii)誘導型一酸化窒素合成酵素(i N O S)阻害剤; (xxiii)T H 2 細胞上に発現される化学誘引物質受容体の相同分子、(C R T H 2 アンタゴニストのような); (xxiv)P 3 8 の阻害剤; (xxv)トール様受容体(T L R)の機能をモジュレートしている薬剤、(xxvi)P 2 X 7 のようなプリンアゴニズム性受容体の活性をモジュレートしている薬剤; (xxvii)N F k B、A P I もしくはS T A T S のような転写因子活性化の阻害剤; または(xxviii)グルココルチコイド受容体(G R - 受容体)アゴニストと一緒にで、併用に関する。 10

【0149】

さらなる局面において、本発明は、式(I)の化合物および

- ・ 非ステロイドグルコルチコイド受容体(G R - 受容体)アゴニスト;
- ・ イソ型P D E 4 Dの阻害剤を含むP D E 4 阻害剤;
- ・ 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼビンもしくはテレンゼビンのようなムスカリン受容体アンタゴニスト(例えば、選択的M 3 アンタゴニストのようなM 1 、M 2 、もしくはM 3 アンタゴニスト);
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター(C C R 1 受容体アンタゴニストのような); または
- ・ p 3 8 キナーゼ機能の阻害剤

を含むリストから選択される一つもしくはそれ以上の薬剤の併用(例えば、C O P D、喘息もしくはアレルギー性鼻炎の処置のために)を提供する。 30

【0150】

本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩は、癌の処置用の既存の治療剤との組み合わせでまた使用することができ、例えば適当な薬剤としては、以下を含む:

(i)アルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジエンマスターード、メルファン、クロラムブシル、ブスルファン、もしくはニトロソウレア); 代謝拮抗剤(例えば、5 - フルオロウラシルもしくはテガフルのような葉酸拮抗剤、フルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシニアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビンもしくはパシリタキセル); 抗腫瘍抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシンもしくはミトラマイシンのようなアントラサイクリン); 有糸分裂阻害剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンもしくはビノレルビンのようなビンカアルカロイド、またはタキソールもしくはタキソテレのようなタキソイド); またはトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンもしくはカンプトテシンのようなエピポドフィロトキシン)のような、内科的腫瘍学で用いられるような抗増殖性 / 抗新生物薬もしくはそれらの組み合わせ; 40

(ii)抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンもしくはヨードキシフェン)のような細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容

体下方調節物質(例えばフルペストラント)、抗アンドロゲン剤(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドもしくは酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンもしくはブセレリン)、プロゲステロン(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールもしくはエキセメスタン)またはフィナステリドのような
5 - 還元酵素の阻害剤;

【0151】

(iii)癌細胞浸潤を阻害する薬剤(例えば、マリマstattの様にメタロプロテイナーゼ阻害剤もしくはウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤);

(iv)成長因子機能の阻害剤、例えば：成長因子抗体(例えば、抗-erb b 2 抗体トラスツズマブ、または抗-erb b 1 抗体セツキシマブ[C 2 2 5])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤もしくはセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、上皮細胞成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD 1839)、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)もしくは6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾキン-4-アミン(CI 1033)のようなEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、または肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤

(v)血管内皮成長因子の作用を阻害するもののような血管新生阻害剤(例えば、抗血管内皮成長因子抗体ベバシズマブ、WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856もしくはWO 98/13354に開示されている化合物)、または別の機構で作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン v 3 機能の阻害剤もしくはアンジオスタチン);

(vi)コンブレタスタチンA 4 のような血管損傷剤、またはWO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434もしくはWO 02/08213に開示されている化合物;

(vii)アンチセンス治療に使用される薬剤、例えば、ISIS 2503、抗rasアンチセンス剤のような、上記の標的の一つに指向されるもの;

(viii)遺伝子治療アプローチ、例えば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼもしくは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるもののような、異常p 5 3 または異常B R C A 1 もしくはB R C A 2 、G D E P T (遺伝子を指向する酵素プロドラッグ治療)アプローチのような異常遺伝子を置換するアプローチ、および多剤耐性遺伝子治療のような化学療法もしくは放射線療法に対する患者の耐性を増加させるアプローチに使用される薬剤; または

(ix)免疫療法的アプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインとのトランスフェクションのような、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増強させるためのエクスピボおよびインピトロのアプローチ、T細胞アネルギーを減少するためのアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした樹状細胞のようなトランスフェクトされた免疫細胞を用いるアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を用いるアプローチに用いられる薬剤。

【0152】

本発明は、以下の例示的な実施例への参照を参照して、ここでさらに説明する。

【0153】

一般的方法

¹H NMRスペクトルは、Varian Inova 400 MHzのもしくはVarian Mercury-VX 300 MHz装置で記録した。クロロホルム-d (¹H 7.27 ppm)、ジメチルスルホキシド-d₆ (¹H 2.50 ppm)、アセトニトリル-d₃ (¹H 1.95 ppm)もしくはメタノール

10

20

30

40

50

d_4 (1H 3.31 ppm) の中心ピークを、内部標準として使用した。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (0.040 ~ 0.063 mm, Merck) を用いて行った。他の言及が無い限り、出発原料は市販であった。全ての溶媒および市販の試薬は、実験室グレードであって、受けとったまま使用した。

【0154】

以下の方法を LC / MS 分析用に使用した：

機器Agilent 1100；カラムWaters Symmetry 2.1 × 30 mm；質量APCI；流速0.7 ml / 分；波長254 nm；A 溶媒：水 + 0.1% TFA；B 溶媒：アセトニトリル + 0.1% TFA；勾配15 ~ 95% B 8分、95% B 1分。

【0155】

分析クロマトグラフィーを、Symmetry C₁₈ カラム、3.5 μm の粒子サイズの 2.1 × 30 mm 上で、アセトニトリル / 水 / 0.1% トリフルオロ酢酸を移動相として、8 分にわたり 5% から 95% のアセトニトリルの勾配で、0.7 ml / 分の流速で流した。

【0156】

実施例で使用される略語および用語は以下の意味を有している：

S CX : 硫酸の吸収剤で固相抽出

HPLC : 高速液体クロマトマトグラフィー

D MF : N,N-ジメチルホルムアミド

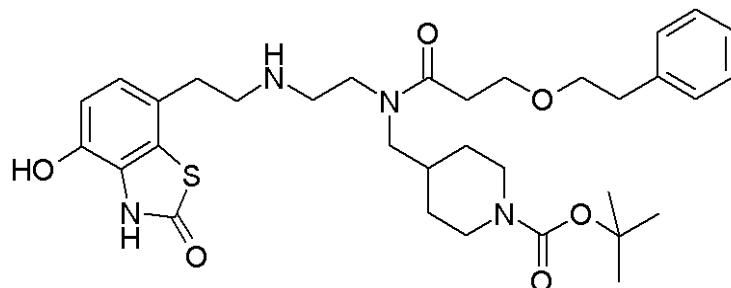
【実施例】

【0157】

実施例 1

4 - ({(2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【化28】



【0158】

a) 4 - {[(2 - ヒドロキシ)アミノ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (4.3 g) をジクロロメタン (50 ml) の中に溶解して、クロロクロム酸ピリジニウム (6.46 g) を加えた。反応液を 2 時間攪拌して、酢酸エチル / ヘキサン (1/3) で溶離しているシリカの薄い床を通してろ過した。生じたアルデヒドをエタノール (20 ml) の中に溶解して、エタノールアミン (2.44 g) を、炭上の 10% パラジウム (Pd) (100 mg) と共に加えた。反応混合液を、2.5 バールで 24 時間水素添加し、ろ過して、濃縮した。残渣をメタノールの中に溶解して、メタノールで溶離している S CX カートリッジを通して通過した。生成物をメタノール中の 7 N アンモニアで溶離して、副標題化合物 (4.2 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.12 (q, 2H)。

【0159】

b) 4 - ({(2 - ヒドロキシエチル)[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

10

20

30

40

50

ジクロロメタン(5 mL)中の3-(2-フェニルエトキシ)プロパン酸tert-ブチル(WO 93/23385に記述されているように製造された、0.39g)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加えて、混合液を室温で3時間攪拌して、次いで、濃縮した。残渣をジクロロメタン(5 mL)の中に溶解して、塩化オキサリル(2 g)を加えた。反応液を2時間攪拌して、次いで、濃縮した。残渣をジクロロメタン(5 mL)の中に溶解して、これをジクロロメタン(10 mL)中の4-[(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.516 g)およびトリエチルアミン(0.505 g)の溶液に加えて、生じた混合液を一時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル(25 mL)で希釈して、2N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空で濃縮して、副標題化合物を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃、回転異性体の混合物) 7.32-7.17 (m, 5H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.69-2.55 (m, 5H), 1.92-1.69 (m, 1H), 1.61 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.17-1.05 (m, 2H)。

【0160】

c) 4-{{(2-[(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル}[3-(2-フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(10 mL)中のジメチルスルホキシド(0.22 g)の溶液を-60℃に冷却して、塩化オキサリル(0.351 g)を加えた。反応液を15分間攪拌して、次いでジクロロメタン(5 mL)中の4-{{[(2-ヒドロキシエチル)[3-(2-フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例1b、0.8 g)の溶液を加えて、反応液をさらに15分間攪拌した。トリエチルアミン(0.466 g)を加えて、反応混合液を室温に暖めさせて、次いで、2M塩酸の中に注入して、酢酸エチルの中に抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、真空で濃縮した。粗製の生成物をメタノール(10 mL)の中に溶解して、臭化水素酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642に概略されている手順に従って製造された、0.536 g)を酢酸(0.1 mL)と共に加えた。室温で1時間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.1453 g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。アンモニア(メタノール中で7N、1 mL)を加えて、混合液をシリカゲルの上に濃縮して、残渣をジクロロメタンの中でメタノール中の0.7Nアンモニア(5~10%)で溶離しているフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を(0.75 g)を油として得た。

m/e 627 (M+H)⁺。

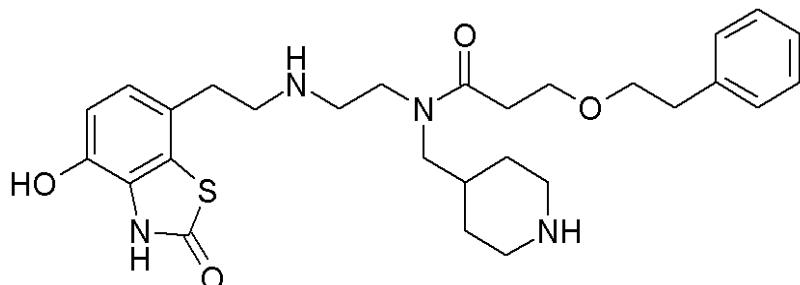
¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.41-7.31 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.90 (t, 4H), 2.80-2.65 (m, 5H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.64 (t, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.21-1.06 (m, 2H)。

【0161】

実施例2

N-{{2-[(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]-エチル}-3-フェネチルオキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-プロピオニアミド

【化 2 9】



ジクロロメタン(2 mL)中の4-{{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-(3-フェネチルオキシ-プロパノイル)-アミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例1、0.2 g)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加えて、反応混合液を30分間攪拌して、次いで、濃縮した。残渣をメタノール(5 mL)の中に溶解して、0.2%トリフルオロ酢酸中の5%~95%アセトニトリルで溶離している逆相HPLCにより精製した。生成物を含有している画分を濃縮して、メタノールの中に溶離して、そこで1,4-ジオキサン中の4N塩化水素を加えた。混合液を濃縮して、残渣をエーテルで粉末化し、エーテルをデカントで除いて、さらなる濃縮は表題化合物(0.13 g)を吸湿性の固体として得た。

m/e 527 (M+H)⁺。

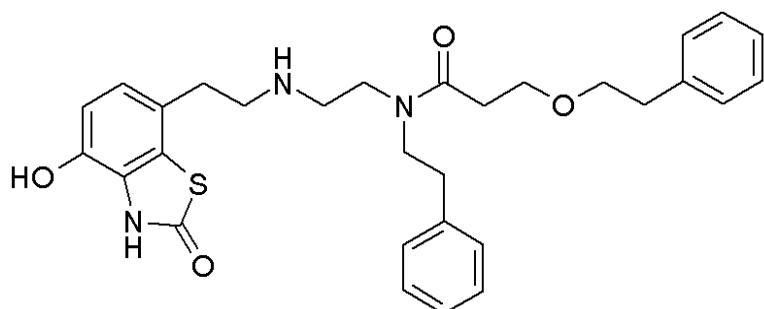
¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.77 (d, 1H), 10.14 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.89-8.81 (m, 1H), 8.68-8.60 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.67-3.59 (m, 7H), 3.28-3.19 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.80-2.76 (m, 3H), 2.61 (t, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.70 (t, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H).

〔 0 1 6 2 〕

案 例 3

N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-3H-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]-エチル]-N-フェネチル-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド

【化 3 0 】



【 0 1 6 3 】

a) N - (2,2-ジエチルオキシエチル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

3 - フェネチルオキシプロパン酸(0.34 g)をジクロロメタン(20 mL)の中に溶解して、環境温度で塩化オキサリル(0.32 g)および1滴のジメチルホルムアミドで処理した。生じた溶液を環境温度で2時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン(2 × 20 mL)で共沸した。収集した残渣をジクロロメタンの中に溶解して、ジクロロメタン(20 mL)の中に溶解された、2,2-ジエトキシ-N-フェネチル-エタナミン(0.41 g)およびトリエチルアミン(0.6 mL)の攪拌した溶液に、環境温度で、部分的に加えた。生じた溶液を環境温度で2時間攪拌した。次いで、混合液を濃縮し、酢酸エチル(50 mL)の中に取り入れ、水(2 × 25 mL)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.53g)を粘張な油として得た。

m/e 414.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.29-7.13 (m, 10H), 4.66 & 4.48 (t, 1H), 3.79-3.39 (m, 12H), 2.94-2.81 (m, 4H), 2.67 & 2.45 (t, 2H), 1.22-1.16 (m, 6H)。

【0164】

b) N - (2 - オキソエチル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

N - (2, 2 - ジエチルオキシエチル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド(実施例3a、0.23g)をジオキサン(5mL)の中に溶解して、環境温度で濃塩酸(1.5mL)で処理した。生じた溶液を環境温度で2.5時間攪拌した。次いで、反応混合液をジクロロメタン(20mL)の中に注入して、水(2×20mL)および食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.13g)を粘張な油として得た。

m/e 340.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.42 (s, 1H), 7.33-7.14 (m, 10H), 3.92 (s, 2H), 3.78-3.57 (m, 6H), 2.90-2.81 (m, 4H), 2.53 & 2.40 (t, 2H)。

【0165】

c) N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ] - エチル] - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

N - (2 - オキソエチル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド(実施例3b、0.13g)をメタノール(6mL)の中に溶解して、環境温度で臭化水素酸7-(2-アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2(3H) - オン(0.1g)、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.014g)、酢酸(3滴)および水(10滴)で処理した。生じた混合液を環境温度で終夜攪拌した。次いで、アンモニア(メタノール中で7N、5滴)を加えて、混合液を濃縮した。収集した残渣を逆相HPLC(“Xterra”[登録商標]カラムの上で0.2%トリフルオロ酢酸：アセトニトリル75:0.5の勾配溶離)により精製して、表題化合物を(20mg)をガラス様の固体として得た。

m/e 534 (M+H)⁺。

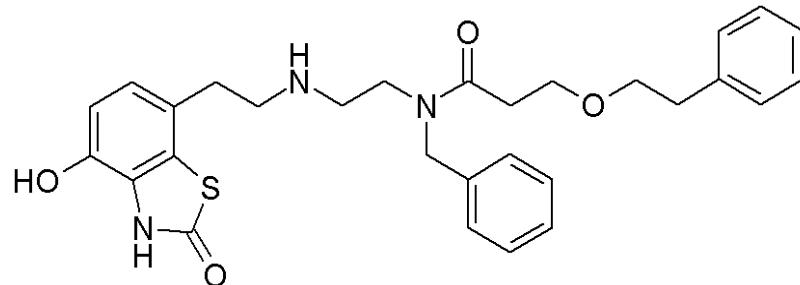
¹H NMR (400MHz, CDOD₃) 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 7.34-7.18 (m, 10H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.68-3.51 (m, 8H), 3.09 (bs, 4H), 2.80-2.75 (m, 6H), 2.47-2.42 (m, 2H)。

【0166】

実施例4

N - ベンジル - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

【化31】



【0167】

a) N - ベンジル - N - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

3 - フェネチルオキシプロパン酸(0.4g)をジクロロメタン(10mL)の中に溶解して、環境温度で塩化オキサリル(0.35g)および1滴のジメチルホルムアミドで処理し

10

20

30

40

50

た。生じた溶液を環境温度で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン($3 \times 10 \text{ mL}$)で共沸した。収集した残渣をジクロロメタン(5 mL)の中に溶解して、ジクロロメタン(10 mL)の中に溶解された、N-ベンジル-2,2-ジエトキシ-エタナミン(0.47 g)およびN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(0.6 mL)の攪拌した溶液に、環境温度で、部分的に加えた。生じた溶液を環境温度で1時間攪拌した。次いで、混合液を酢酸エチル(25 mL)の中に注入して、水($2 \times 25 \text{ mL}$)で洗浄し、食塩水(25 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.62 g)を油として得た。

m/e 400.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.33-7.13 (m, 10H), 4.70 (d, 2H), 4.63 & 4.44 (t, 1H), 3.83-3.62 (m, 10H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.76 & 2.61 (t, 2H), 1.22-1.16 (m, 6H)。

【0168】

b) N-ベンジル-N-(2-オキソエチル)-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド N-ベンジル-N-(2,2-ジエトキシエチル)-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド(実施例4a、 0.3 g)を無水ジオキサン(7 mL)の中に溶解して、環境温度で濃塩酸(2 mL)で処理した。生じた溶液を環境温度で2.5時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン(20 mL)の中に注入して、水($2 \times 20 \text{ mL}$)および食塩水(20 mL)で洗浄した。有機層を単離し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.19 g)を粘張な油として得た。

m/e 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.38-7.17 (m, 10H), 4.59 & 4.65 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.70 (溶媒ピークの下で、m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.75 & 2.62 (t, 2H)。

【0169】

c) N-ベンジル-N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-3H-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル]-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド N-ベンジル-N-(2-オキソエチル)-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド(実施例4b、 0.19 g)をメタノール(8 mL)の中に溶解して、環境温度で臭化水素酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(0.14 g)、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.022 g)、酢酸(3滴)および水(20 mL)で処理した。生じた混合液を環境温度で終夜攪拌した。次いで、アンモニア(メタノール中で 7 N 、5滴)を加えて、混合液を濃縮した。収集した残渣をメタノール(2 mL)の中に溶解して、逆相HPLC("Xterra" [登録商標]カラムの上で0.2%トリフルオロ酢酸:アセトニトリル75:0.5の勾配溶離)により精製して、表題化合物を(120 mg)を白色の固体として得た。

m/e 534 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

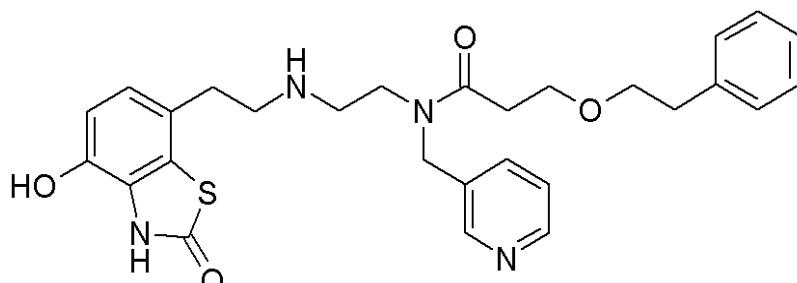
¹H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.42-7.15 (m, 10H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85-3.62 (m, 6H), 3.26-3.12 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.71 & 2.54 (t, 2H)。

【0170】

実施例5

N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-3H-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル]-3-フェネチルオキシ-N-(3-ピリジルメチル)プロパンアミド

【化32】



【0171】

10

a) N - (2 , 2 - ジエトキシエチル) - 3 - フエネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル) プロパンアミド

3 - フエネチルオキシプロパン酸(0 . 1 5 g)をジクロロメタン(4 m L)の中に溶解して、環境温度で塩化オキサリル(0 . 1 3 g)および1滴のジメチルホルムアミドで処理した。生じた溶液を環境温度で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン(3 × 4 m L)で共沸した。収集した残渣をジクロロメタン(4 m L)の中に溶解して、ジクロロメタン(3 m L)の中に溶解された、 2 , 2 - ジエトキシ - N - (3 - ピリジルメチル) エタナミン(0 . 1 7 g)および N - エチル - N - イソプロピル - プロパン - 2 - アミン(0 . 2 5 m L)の攪拌した溶液に、環境温度で、加えた。生じた溶液を環境温度で1時間攪拌した。次いで、混合液を酢酸エチル(1 5 m L)の中に注入し、水(2 × 1 5 m L)で洗浄し、食塩水(1 5 m L)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0 . 2 g)を粘張な油として得た。

m/e 401.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.55-8.46 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 4.62 & 4.50 (t, 1H), 3.84-3.34 (m, 10H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.76-2.72 & 2.62-2.58 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 6H)。

【0172】

b) N - (2 - オキソエチル) - 3 - フエネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル) プロパンアミド

N - (2 , 2 - ジエトキシエチル) - 3 - フエネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル) プロパンアミド(実施例5a、0.086g)を無水ジオキサン(3mL)の中に溶解して、環境温度で濃塩酸(0.6mL)で処理した。生じた溶液を環境温度で2.5時間攪拌した。次いで、反応混合液をジクロロメタン(10mL)の中に注入して、飽和の重炭酸ナトリウムで塩基性化した。有機層を単離して、水(2×10mL)で洗浄し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、次工程でさらなる精製無しで使用された副標題化合物を得た。

m/e 327.3 (M+H)⁺。

【0173】

c) N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル) エチルアミノ] エチル] - 3 - フエネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル) プロパンアミド

30

N - (2 - オキソエチル) - 3 - フエネチルオキシ - N - (3 - ピリジルメチル) プロパンアミド(実施例5b、0.04g)をメタノール(3mL)の中に溶解して、環境温度で臭化水素酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(0.03g)、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.005g)、酢酸(3滴)および水(8滴)で処理した。生じた混合液を環境温度で終夜攪拌した。次いで、アンモニア(メタノール中で7N、5滴)を加えて、混合液を濃縮した。収集した残渣を逆相HPLC(“Xterra”[登録商標]カラムの上で0.2%トリフルオロ酢酸：アセトニトリル75:0.5の勾配溶離)により精製して、表題化合物を(4mg)を白色の固体として得た。

m/e 521.2 (M+H)⁺。

40

50

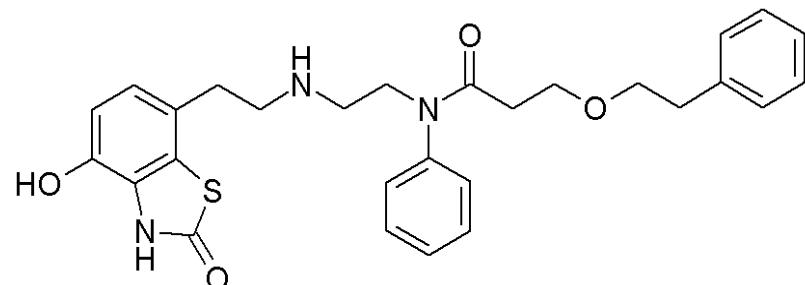
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.53 (bs, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.24-7.22 (m, 5H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.72-3.63 (4H, H₂Oピーカの下で), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.87-2.81 (m, 4H), 2.67 (bs, 2H)。

【0174】

実施例6

N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-3H-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル]-3-フェネチルオキシ-N-フェニル-プロパンアミド

【化33】



10

【0175】

a) N-(2,2-ジエトキシエチル)-3-フェネチルオキシ-N-フェニル-プロパンアミド

3-フェネチルオキシプロパン酸(0.25g)をジクロロメタン(8mL)の中に溶解して、環境温度で塩化オキサリル(0.22g)および1滴のジメチルホルムアミドで処理した。生じた溶液を環境温度で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン(3×8mL)で共沸した。収集した残渣をジクロロメタン(8mL)の中に溶解して、ジクロロメタン(4mL)の中に溶解された、N-(2,2-ジエトキシエチル)アニリン(0.27g)およびN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(0.4mL)の攪拌した溶液に、環境温度で、加えた。生じた溶液を環境温度で1時間攪拌した。次いで、混合液を酢酸エチル(25mL)の中に注入し、水(2×25mL)で洗浄し、食塩水(25mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮した。収集した残渣を、1:6の酢酸エチル:イソ-ヘキサンで溶離しているフラッショクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物(0.18g)を油として生じた。

20

m/e 386.4 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.38-7.17 (m, 10H), 4.79 (t, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.67-3.53 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.16 (t, 6H)。

【0176】

b) N-(2-オキソエチル)-3-フェネチルオキシ-N-フェニル-プロパンアミド

N-(2,2-ジエトキシエチル)-3-フェネチルオキシ-N-フェニル-プロパンアミド(実施例6a、0.011g)を無水ジオキサン(5mL)の中に溶解して、0に冷却した。攪拌した溶液に濃塩酸(0.3mL)を0で滴下して加えた。生じた反応混合液を0で2時間攪拌した。次いで、反応混合液をジクロロメタン(10mL)の中に注入して、水(2×10mL)および食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を単離して、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.07g)を粘張な油として得た。

30

m/e 312.5 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.62 (s, 1H), 7.42-7.18 (m, 10H), 4.40 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.43 (t, 2H)。

【0177】

c) N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-3H-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル]-3-フェネチルオキシ-N-フェニル-プロパンアミド

N-(2-オキソエチル)-3-フェネチルオキシ-N-フェニル-プロパンアミド(実

40

50

施例 6 b、0.06 g)をメタノール(3 mL)の中に溶解して、環境温度で臭化水素酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(0.047 g)、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.005 g)、酢酸(3滴)および水(15滴)で処理した。生じた混合液を環境温度で終夜攪拌した。次いで、アンモニア(メタノール中で7N、5滴)を加えて、混合液を濃縮した。収集した残渣を逆相HPLC("Xterra" [登録商標]カラムの上で0.2%アンモニア:アセトニトリル95:0.5の勾配溶離)により精製して、表題化合物を(20 mg)を固体として得た。

m/e 506.5 (M+H)⁺

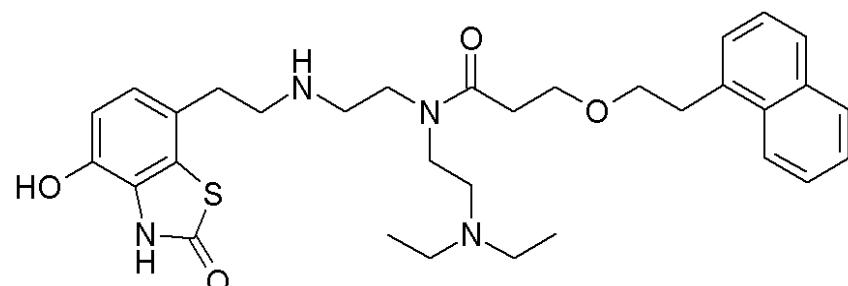
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.40-7.36 (m, 3H), 7.26-7.07 (m, 7H), 6.81(d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 2.82-2.78 (m, 4H), 2.72-2.69 (m, 4H), 2.22 (t, 2H)。 10

【0178】

実施例7

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

【化34】



20

【0179】

a) 3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

1-ナフタレンエタノール(10 g)を、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(Triton B [登録商標])；メタノール中の40%溶液0.9 mL)で処理して、生じた混合液を真空中で30分間攪拌した。次いで、混合液を0℃に冷却して、アクリル酸tert-ブチル(8.19 g)で処理した。生じた混合液をゆっくりと室温に暖めて、終夜攪拌した。粗製の混合液を酸化アルミニウム(30 g)の上に引き続いて吸着して、ジエチルエーテル(200 mL)で溶離した。有機物を濃縮して、粗製の物質(16.6 g)を得て、それを1:8のジエチルエーテル:ヘキサンで溶離しているフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(12.83 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.05 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。 30

【0180】

b) 3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパン酸

3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル(実施例7a、6.19 g)をジクロロメタン(30 mL)の中に取り入れて、トリフルオロ酢酸(5 mL)で処理した。生じた溶液を室温で2時間攪拌し、トリフルオロ酢酸の追加の1 mLを加えて、溶液を終夜攪拌した。混合液を濃縮し、2M水酸化ナトリウム溶液(30 mL)の中に取り入れて、エーテル(2×20 mL)で洗浄した。水層を、引き続いて酸性化して(1M塩酸を用いて)、エーテル(2×30 mL)で抽出した。合併した有機物を食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮して、副標題化合物(5.66 g)を澄明な油として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.05 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 3.84-3.75 (bm, 4H), 3.39 (bs, 2H), 2.65 (bs, 2H) 40

【0181】

50

c) N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ] - プロパンアミド

塩化オキサリル(0.33 g)を、ジクロロメタン(10 mL)中の3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパン酸(実施例7b、0.53 g)の溶液に滴下して加え、ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて、攪拌を室温で1時間継続した。混合液を引き続いて濃縮し、ジクロロメタン(10 mL)の中に再溶解して、ジクロロメタン(10 mL)中の2 - (2 - ジエチルアミノエチルアミノ)エタノール(0.35 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.56 g)の溶液に滴下して加えた。生じた混合液を室温で1時間攪拌し、希釈(ジクロロメタン、50 mL)し、水(2 × 20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮して、粗製の生成物(0.91 g)を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の5 ~ 7%メタノールで溶離している)により精製して、副標題化合物0.63 gを得た。
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 1/2H), 3.45-3.35 (m, 6H), 2.79-2.77 (m, 1+1/2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.04-1.01 (m, 6H)。

【0182】

d) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド
20

ジクロロメタン(1 mL)中のジメチルスルホキシド(0.097 g)の溶液を、ジクロロメタン(10 mL)中の塩化オキサリル(0.079 g)の溶液に - 78 で加えた。反応液を15分間攪拌して、次いで、ジクロロメタン(1 mL + 洗浄液1 mL)中のN - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド(0.22 g)の溶液を加えて、反応混合液をさらに15分間攪拌した。トリエチルアミン(0.29 g)を加えて、反応液を1時間にわたり室温に暖めさせ、混合液を引き続いて希釈(ジクロロメタン、30 mL)し、有機物を重炭酸ナトリウム(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮して、副標題化合物(0.21 g)を得た。

【0183】

粗製の生成物をメタノール(10 mL)の中に溶解して、塩酸7 - (2 - アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3 H) - オン(Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642; に概略されている手順に従って製造された、0.131 g)を酢酸(0.1 mL)および水(0.1 mL)と共に加えた。室温で30分間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.020 g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。アンモニア(メタノール中で7 N、1 mL)を加えて、混合液を濃縮した。粗製の残渣を、1%アンモニア；ジクロロメタン中の5% ~ 7%メタノールで溶離しているフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。単離された生成物をジクロロメタンの中に溶解して、1,4 - ジオキサン中の4 N 塩化水素(0.5 mL)で処理して、濃縮した。得られた油状の残渣をエーテルで粉末化して、次いで、エーテルを一旦デカントで除いてきて、濃縮して、標題化合物を白色の固体(0.089 g)として生じた。
30

m/e 579 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃、回転異性体の混合物) 8.03 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.47 (d, 1/2 H), 6.40 (d, 1/2H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.79 and 2.73 (2xt, 2H), 2.68-2.57 (m, 6H), 2.52-2.47 (m, 4H), 0.98 and 1.02 (2xt, 6H)。

【0184】

実施例8

N - (3 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチア

10

20

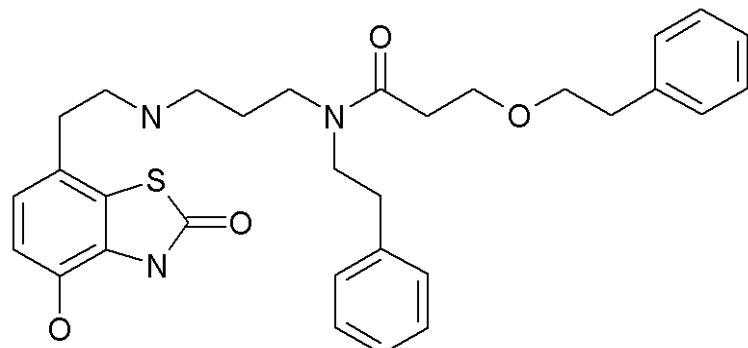
30

40

50

ゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}プロピル - 3 - (2 - フェニルエトキシ) - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド

【化35】



10

【0185】

a) 3,3 - ジエトキシ - N - フェネチル - プロパン - 1 - アミン

エタノール(10 mL)の中に溶解された3,3 - ジエトキシプロパン - 1 - アミン(0.20 g)を、2 - フェニルアセトアルデヒド(0.163 g)および酢酸(0.02 mL)で処理した。生じた混合液を室温で15分間攪拌して、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.051 g)で処理した。14時間後に、混合液を濃縮して、酢酸エチル(30 mL)の中に取り入れ、飽和重炭酸ナトリウム(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、減圧下で濃縮して、副標題化合物の粗製の試料(0.33 g)を得た。

20

【0186】

b) N - (3,3 - ジエトキシプロピル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

塩化オキサリル(0.078 g)を、ジクロロメタン(10 mL)中の3 - フェネチルオキシプロパン酸(0.10 g)の溶液に滴下して加え、ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて、攪拌を室温で1時間継続した。混合液を引き続いて濃縮し、ジクロロメタン(10 mL)の中に再溶解して、ジクロロメタン(10 mL)中の、実施例8aで記述されるように製造された、粗製の3,3 - ジエトキシ - N - フェネチル - プロパン - 1 - アミン(0.33 g)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.37 g)の溶液に滴下して加えた。生じた混合液を室温で1時間攪拌し、希釈(ジクロロメタン、50 mL)し、水(2×20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮して、粗製の生成物(0.32 g)を得た。後者を、メタノール(100 mL)で溶離している、SCX樹脂のプラグを通して通過することにより精製して、副標題化合物を透明な油(0.127 g)として得た。

30

【0187】

c) N - (3 - オキソプロピル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

ジオキサン(10 mL)中のN - (3,3 - ジエトキシプロピル) - N - フェネチル - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド(実施例8b、0.127 g)の溶液を、濃塩酸(1 mL)で処理して、室温で30分間攪拌した。この時間の後に、溶液を希釈(ジクロロメタン30 mL)し、水(2×20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮して、粗製のアルデヒド生成物(0.13 g)を得て、それを直ちに使用した。粗製のアルデヒドをメタノール(20 mL)の中に溶解して、塩酸7 - (2 - アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン(0.078 g)を酢酸(0.1 mL)および水(0.1 mL)と共に加えた。室温で30分間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.012 g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。アンモニア(メタノール中で7N、1 mL)を加えて、混合液を濃縮した。生じた残渣を酢酸エチル(50 mL)の中に取り入れ、水(2×20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムの上

40

50

で乾燥して、濃縮して、粗製の生成物を得て、それを 1 % アンモニア；ジクロロメタン中の 5 % メタノールで溶離しているフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を白色の固体(0.078 g)として得た。

m/e 548 (M+H⁺, 100%)。

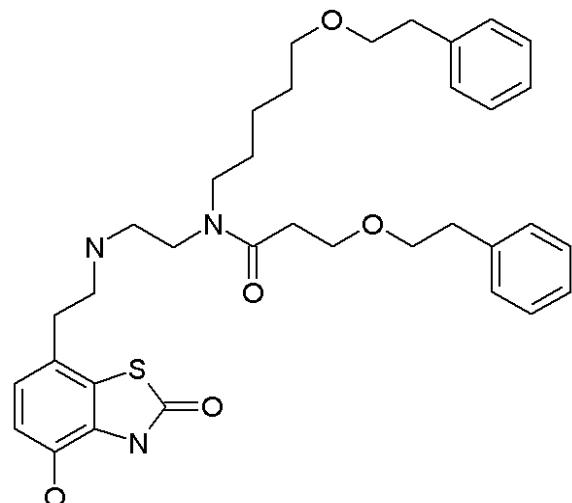
¹H NMR (400 MHz、回転異性体の混合物、CDCl₃) 7.30-7.10 (m, 10H), 6.75 (d, 1/3H), 6.69 (d, 2/3H), 6.61 (d, 1/3H), 6.48 (d, 2/3H), 3.79-3.39 (m, 10H), 3.16 (t, 1/2H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.41 (t, 1+1/2H), 1.74 (t, 1+1/2H), 1.64 (t, 1/2H)。

【0188】

実施例 9

N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド

【化36】



【0189】

a) N - (2,2 - ジエトキシエチル) - 5 - フェネチルオキシ - ペンタン - 1 - アミン 2 - (5 - プロモペントキシ)エチルベンゼン(1.5 g)をエタノール(30 mL)の中に溶解して、2,2 - ジエトキシエチルアミン(0.86 g)およびジイソプロピルエチルアミン(1.8 mL)で室温で処理した。反応液を78 ℃で48時間攪拌して、次いで、酢酸エチル(10 mL)の中に注入して、水(10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムの上で乾燥して、ろ過して、真空で濃縮して、副標題化合物(0.2 g)を油として得た。

m/e 324.5 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.31-7.18 (m, 5H), 4.60 (t, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 4H), 3.44 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.22 (t, 6H)。

【0190】

b) N - (2,2 - ジエトキシエチル) - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド

3 - フェネチルオキシプロパン酸(0.1 g)をジクロロメタン(3 mL)の中に溶解して、塩化オキサリル(0.09 g)および1滴のジメチルホルムアミドで室温で処理した。生じた溶液を室温で1.5時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン(2 × 3 mL)で共沸した。収集した残渣をジクロロメタン(3 mL)の中に溶解して、ジクロロメタン(2 mL)の中に溶解された、N - (2,2 - ジエトキシエチル) - 5 - フェネチルオキシ - ペンタン - 1 - アミン(実施例 9 a、0.17 g)およびジイソプロピルアミン(0.16 mL)の攪拌した溶液に、滴下して加えた。生じた溶液を室温で2.5時間攪拌して、次

10

20

30

40

50

いで、濃縮し、酢酸エチル(15mL)の中に取り入れ、水(2×15mL)、食塩水(15mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.2g)を油として得た。

m/e 500.5[M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体が存在する) 7.28-7.19 (m, 10H), 4.65 & 4.55 (t, 1H), 3.80-3.35 (m, 16H), 2.90-2.86 (m, 4H), 2.67 & 2.59 (t, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 8H)。

【0191】

c) N - (2 - オキソエチル) - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド

N - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド(実施例9b、0.18g)を無水ジオキサン(5mL)の中に溶解して、濃塩酸(5mL)で室温で処理した。生じた溶液を1時間攪拌して、次いで、ジクロロメタン(10mL)の中に注入し、水(2×10mL)および食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を単離して、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.12g)を粘調な油として得た。

m/e 424.5 [M-H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体が存在する) 9.46 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 5H), 3.98 (s, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.42 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.89-2.85 (t, 4H), 2.65 & 2.40 (t, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 2H)。

【0192】

d) N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド

N - (2 - オキソエチル) - 3 - フェネチルオキシ - N - (5 - フェネチルオキシペンチル)プロパンアミド(実施例9c、0.12g)をメタノール(5mL)の中に溶解して、塩酸7-(2-アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン(0.32g)、酢酸(0.1mL)および水(0.3mL)で処理した。生じた混合液を2時間攪拌して、次いで、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.01g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。混合液を真空で濃縮して、残渣をメタノール(5mL)の中に取り入れて、シリカゲルの上に吸着した。生成物を、5%メタノール、ジクロロメタン中の1%アンモニアで溶離しているフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収集した画分を濃縮して、生じた残渣をジクロロメタン(5mL)の中に取り入れて、ジオキサン中の4N塩化水素(0.2mL)で処理した。混合液を激しく攪拌して、濃縮した。生じたガムをジクロロメタン(3×5mL)で共沸して、標題化合物(0.13g)を白色の固体として得た。

m/e 620.5 [M+H]⁺。

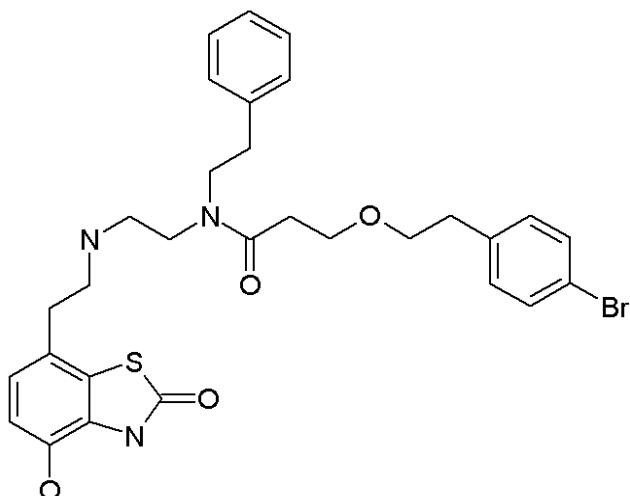
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.24-7.17 (m, 10H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.64-3.60 (m, 6H), 3.44 (t, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 2H)。

【0193】

実施例10

3 - [2 - (4 - ブロモフェニル)エトキシ] - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - N - フェネチル - プロパンアミド

【化37】



10

【0194】

a) 3-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]プロパン酸 *tert*-ブチル
 2-(4-ブロモフェニル)エタノール(5g)を水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(Triton B[登録商標])(0.3mL)で処理して、生じた混合液を真空中で30分間攪拌した。次いで、混合液を0℃に冷却して、アクリル酸 *tert*-ブチル(3.5g)で処理した。反応液を室温に暖めて、5時間攪拌した。混合液をエーテル(75mL)で溶離している酸化アルミニウム(15g)を通してろ過した。収集したろ液を濃縮して、酢酸エチル:イソヘキサン(1:8)で溶離しているフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物(5.42g)を油として得た。

m/e 271.3 [M+H-*t*Bu]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.39 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0195】

b) 3-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]プロパン酸

3-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]プロパン酸 *tert*-ブチル(実施例10a、1.0g)をジクロロメタン(10mL)の中に溶解して、トリフルオロ酢酸(2.5mL)で処理した。混合液を室温で3時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、ジクロロメタン(2×10mL)で共沸した。残渣をジクロロメタン(10mL)の中に取り入れて、1M水酸化ナトリウム(20mL)で抽出した。塩基性層をジクロロメタン(20mL)で洗浄し、次いで、2M塩酸で酸性化した。酸性層をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.81g)を油として得た。

m/e 271.6 [M-H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.41-7.38 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.61 (t, 2H)。

20

【0196】

c) 3-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-フェネチル-プロパンアミド

3-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]プロパン酸(実施例10b、0.46g)をジクロロメタン(10mL)の中に溶解して、塩化オキサリル(0.28g)および1滴のジメチルホルムアミドで処理した。生じた溶液を室温で1.5時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン(2×10mL)で共沸した。残渣をジクロロメタン(10mL)の中に溶解して、ジクロロメタン(5mL)の中に溶解された、2,2-ジエトキシ-N-フェネチル-エタナミン(0.40g)およびジイソプロピルアミン(0.5mL)の攪拌した溶液に、部分的に、加えた。生じた溶液を2時間攪拌して、濃縮して、酢酸エチル(30

30

40

50

m L)の中に取り入れた。水(2 × 30 mL)、および食塩水(30 mL)での洗浄、引き続いた無水硫酸マグネシウムの上での乾燥、ろ過ならびに濃縮は、副標題化合物(0.72 g)を油として得た。

m/e 494.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体が存在する) 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.65 & 4.45 (t, 1H), 3.77-3.51 (m, 10H), 3.40 & 3.26 (d, 2H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.66 & 2.43 (t, 2H), 1.20-1.17 (m, 6H)。

【0197】

d) 3 - [2 - (4 - プロモフェニル)エトキシ] - N - (2 - オキソエチル) - N - フェネチル - プロパンアミド 10

3 - [2 - (4 - プロモフェニル)エトキシ] - N - (2, 2 - ジエトキシエチル) - N - フェネチル - プロパンアミド(実施例10c、0.72 g)を無水ジオキサン(15 mL)の中に溶解して、濃塩酸(10 mL)で処理して、1時間攪拌した。次いで、反応混合液をジクロロメタン(15 mL)の中に注入し、水(2 × 30 mL)および食塩水(30 mL)で洗浄した。有機層を分離して、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、副標題化合物(0.54 g)を粘調な油として得た。

m/e 418.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体が存在する) 9.45 (s, 1H), 7.41-7.22 (m, 5H), 7.16-7.13 (d, 2H), 7.08-7.05 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75-3.58 (m, 6H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.51 & 2.39 (t, 2H)。 20

【0198】

e) 3 - [2 - (4 - プロモフェニル)エトキシ] - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - N - フェネチル - プロパンアミド

3 - [2 - (4 - プロモフェニル)エトキシ] - N - (2 - オキソエチル) - N - フェネチル - プロパンアミド(実施例10d、0.54 g)をメタノール(25 mL)の中に溶解して、塩酸7 - (2 - アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン(0.32 g)、酢酸(0.5 mL)および水(1.5 mL)で処理した。生じた混合液を室温で2時間攪拌して、次いで、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.05 g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。混合液を真空で濃縮して、残渣をメタノール(25 mL)の中に取り入れて、シリカゲルの上に吸着した。吸着された混合液をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(0.51 g)を結晶性の黄色の固体として得た。 30

m/e 610.4 [M+H]⁺。

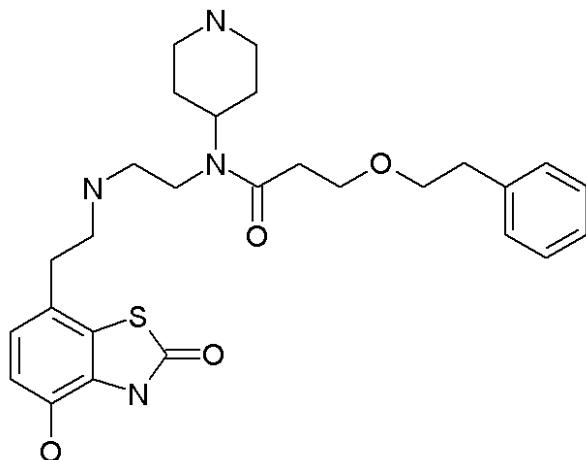
¹H NMR (400MHz, CDCl₃、回転異性体が存在する) 7.31-7.00 (m, 9H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.59 & 6.46 (d, 1H), 3.75-3.58 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 4H), 2.97 & 2.91 (t, 2H), 2.83-2.68 (m, 8H), 2.60 & 2.42 (t, 2H)。

【0199】

実施例11

N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - フェネチルオキシ - N - ピペリジン - 4 - イルプロパンアミド 40

【化38】



10

【0200】

a) 4 - [(2 - 4 - ドロキシエチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

乾燥エタノール(3 mL)および酢酸(5滴)の中の木炭上の10%パラジウム(触媒量)のスラリーを、乾燥エタノール(10 mL)中のエタノールアミン(0.24 mL)および4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル(0.80 g)の溶液に加えて、2 バールで26時間水素添加した。溶液をガラス纖維ろ紙を通してろ過して、ろ液を真空で濃縮して、副標題化合物(0.98 g)を微黄色の油として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 4.05 (d, 1H), 3.61 and 3.18 (2 x t, 3H), 3.64-3.56 and 3.45-3.36 (2 x m, 1H), 2.84-2.74 (m, 3H), 2.69-2.60 and 2.46-2.42 (2 x m, 1H), 2.42 (br. s, 4H), 1.90-1.86 and 1.65-1.62 (2 x m, 2H), 1.49 (9H, s)。

【0201】

b) 4 - {(2 - ヒドロキシエチル)[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

3 - フェネチルオキシプロパン酸(0.779 g)をジクロロメタン(10 mL)の中に溶解して、塩化オキサリル(0.69 mL)で処理した。生じた溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、ジクロロメタン(3 x 4 mL)で共沸した。残渣をジクロロメタン(4 mL)の中に溶解して、ジクロロメタン(30 mL)の中に溶解された、4 - [(2 - 4 - ドロキシエチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル(実施例11a、0.95 g)およびトリエチルアミン(1.39 mL)の攪拌した溶液に、部分的に、加えた。生じた溶液を20時間攪拌した。混合液を2 M塩酸(2 x 10 mL)および次いで、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、濃縮して、微黄色の油を得た。ジクロロメタン中の0~4%メタノールの勾配で溶離しているフラッシュシリカクロマトグラフィーによる精製は、副標題化合物(0.93 g)を無色の油として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.31-7.19 (m, 5H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.18-4.05 (br. m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.86 (q, 3H), 3.73-3.61 (m, 4H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.57 (s, 9H)。

【0202】

c) 4 - {(2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

ジクロロメタン(10 mL)中のジメチルスルホキシド(0.090 mL)の溶液を、-78℃に冷却して、塩化オキサリル(0.12 mL)を加えた。反応液を15分間攪拌して、次いで、ジクロロメタン(10 mL)中の4 - {(2 - ヒドロキシエチル)[3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル(実施例

20

30

40

50

11b、0.50g)の溶液を加えて、反応混合液をさらに15分間攪拌した。トリエチルアミン(0.34mL)加えて、-78で15分間攪拌した。反応混合液を1時間にわたり室温に暖めさせた。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(20mL)、次いで、食塩水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、真空で濃縮した。粗製の生成物をメタノール(30mL)の中に溶解して、塩酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.27g)を酢酸(0.1mL)および水(0.15mL)と共に加えた。室温で45分間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.045g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。残渣をジクロロメタンの中でメタノール中の0.7Nアンモニア(1~6%)で溶離しているフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物(0.21g)を微黄色の油として得た。

m/e 613 [M+H]⁺。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.23-7.19 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.72 (quintet, 2H), 3.66 (quartet, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.20 (brs, 1H), 3.04-2.56 (m, 15H), 1.59-1.58 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【0203】

d) N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル]-3-フェネチルオキシ-N-ピペリジン-4-イルプロパンアミド

4-((2-((2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル)アミノ)エチル)[3-(2-フェニルエトキシ)プロパノイル]アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例11c、0.050g)をジオキサン中の4N塩化水素(1.3mL)と共に攪拌した。15分後に、メタノール(1mL)を加えて、反応混合液を室温で終夜攪拌した。エーテル(5mL)を加えて、白色の沈殿を得た。沈殿を沈ませた後で、液体をデカントで除いた。残渣を真空で濃縮して、エーテルで共沸して、標題化合物を白色の固体(0.030g)として得た。

m/e 513 [M+H]⁺。

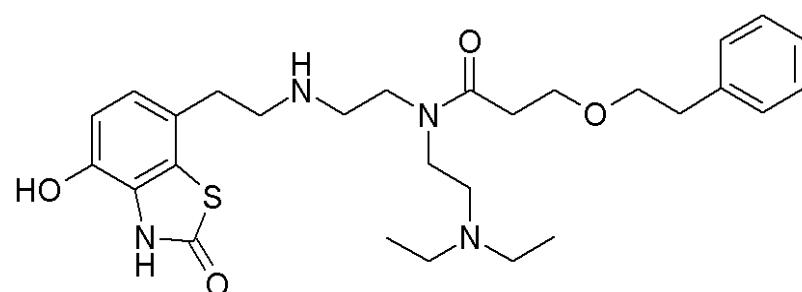
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO, 90) 9.75 (br.s, 1H), 9.06 (br.s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.65 (quintet, 4H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 5H), 3.01-2.88 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H)。

【0204】

実施例12

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-((2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル)アミノ)エチル)-3-(2-フェニルエトキシ)プロパンアミド

【化39】



【0205】

a) N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド

塩化オキサリル(0.23g)をジクロロメタン(10mL)中の3-フェネチルオキシブ

10

20

30

40

50

ロパン酸(0.32 g)の溶液に滴下して加え、ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて、攪拌を室温で1時間継続した。混合液を引き続いて濃縮し、ジクロロメタン(10 mL)の中に再溶解して、ジクロロメタン(10 mL)中の2-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)エタノール(0.26 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.42 g)の溶液に滴下して加えた。生じた混合液を室温で1時間攪拌し、希釈(ジクロロメタン、50 mL)し、有機物を水(2×20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮して、粗製の副標題生成物(0.39 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.29-7.19 (m, 5H), 3.80-3.64 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.89-2.77 (m, 4H), 2.64-2.49 (m, 6H), 1.04 (s, 6H)。

【0206】

b) N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル}-3-(2-フェニルエトキシ)プロパンアミド

ジクロロメタン(1 mL)中のジメチルスルホキシド(0.10 g)の溶液を、ジクロロメタン(10 mL)中の塩化オキサリル(0.083 g)に-78で加えた。反応液を15分間攪拌して、次いで、ジクロロメタン(1 mL+洗浄液1 mL)中のN-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド(実施例12a、0.20 g)を加えて、反応混合液をさらに15分間攪拌した。トリエチルアミン(0.30 g)を加えて、反応混合液を1時間にわたり室温に暖めさせた。混合液を引き続いて希釈(ジクロロメタン、30 mL)し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)および次いで、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮して、粗製のアルデヒド生成物を得て、それを直ちに使用した。粗製の生成物をメタノール(10 mL)の中に溶解して、塩酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.15 g)を酢酸(0.1 mL)および水(0.1 mL)と共に加えた。室温で30分間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.022 g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。アンモニア(メタノール中で7N、1 mL)を加えて、混合液を濃縮した。粗製の残渣を、1%アンモニア；ジクロロメタン中の5%~7%メタノールで溶離しているフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーにより精製した。単離された生成物をジクロロメタンの中に溶解して、1,4-ジオキサン中の4N塩化水素(0.5 mL)で処理して、濃縮した。油状の残渣をエーテルで粉末化して、エーテルをデカントで除いて、濃縮して、標題化合物を白色の固体(0.032 g)として得た。

m/e 529 (M+H)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.32-7.17 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 6H), 3.37-3.26 (m, 12H), 3.04-2.97 (bm, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 6H)。

【0207】

実施例13

4-ヒドロキシ-7-[2-({2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル](2-フェニルエチル)アミノ]エチル}アミノ)-エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オ

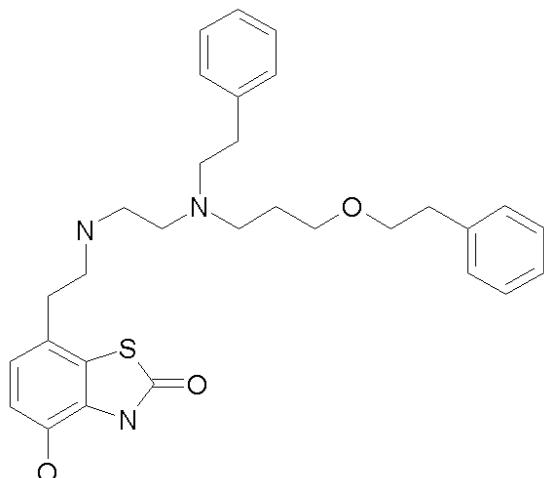
10

20

30

40

【化40】



10

N - ベンジル - N - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 H - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル] - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド(実施例4、0.1 g)をテトラヒドロフラン(6 mL)の中に溶解して、室温でボラン(テトラヒドロフラン中の1M、1mL)で処理した。生じた溶液を50 で3時間加熱した。次いで、反応液を0 に冷却して、メタノール(6 mL)を滴下して加えた。この後で、混合液を濃縮して、収集した残渣をメタノール(6 mL)の中に溶解して、濃塩酸(1.6 mL)で処理した。酸性の溶液を60 で14時間加熱し、次いで、室温に冷却して、濃縮した。生じた残渣を、分取HPLC(95:0.5、アンモニア(0.2%):アセトニトリル)により精製して、標題化合物(0.035 g)をガラス様の固体として得た。

20

m/e 518.3 (M-H)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.25-7.11 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H - MeOHピークの下で), 2.82 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.57-2.55 (m, 8H), 2.45 (t, 2H), 1.55 (quintet, 2H)。

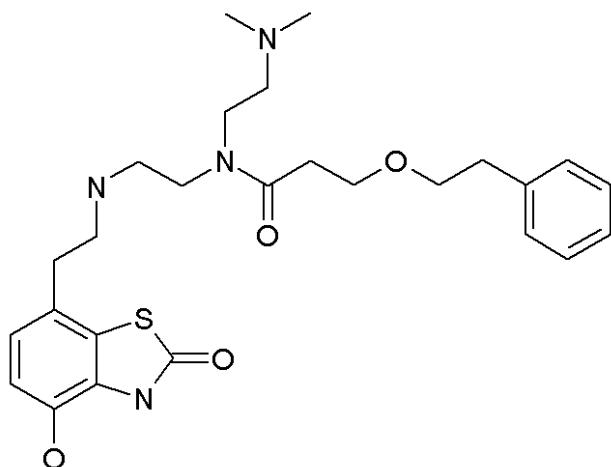
【0208】

実施例14

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ)プロパンアミド

30

【化41】



40

【0209】

a) N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルオキシ - プロパンアミド

塩化オキサリル(0.12 g)をジクロロメタン(10 mL)中の3 - フェネチルオキシブ

50

ロパン酸(0.15 g)の溶液に滴下して加え、ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて、攪拌を室温で1時間継続した。混合液を引き続いて濃縮し、ジクロロメタン(10 mL)の中に再溶解して、ジクロロメタン(10 mL)中の2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)エタノール(0.10 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.29 g)の溶液に滴下して加えた。生じた混合液を室温で1時間攪拌し、希釈(ジクロロメタン、50 mL)した。有機物を、水(2×20 mL)および次いで、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮して、粗製の生成物(0.17 g)を得、それを、(1%アンモニア、ジクロロメタン中の7%メタノールで溶離している)フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物0.068 gを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30-7.18 (m, 5H), 3.81-3.65 (m, 6H), 3.55-3.41 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.67-2.26 (m, 4H), 1.26 (s, 6H)。 10

【0210】

b) N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-(2-フェニルエトキシ)プロパンアミド

ジクロロメタン(1 mL)中のジメチルスルホキシド(0.037 g)の溶液を、ジクロロメタン(10 mL)中の塩化オキサリル(0.030 g)の溶液に-78で加えた。反応液を15分間攪拌して、次いで、ジクロロメタン(1 mL+洗浄液1 mL)中のN-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルオキシ-プロパンアミド(実施例14a、0.067 g)を加えて、反応液をさらに15分間攪拌した。トリエチルアミン(0.11 g)を加えて、反応混合液を1時間の期間にわたり室温に暖めさせた。混合液を引き続いて希釈(ジクロロメタン、30 mL)し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)および次いで、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮して、粗製のアルデヒド生成物を得て、それを直ちに使用した。粗製の生成物をメタノール(10 mL)の中に溶解して、塩酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.054 g)を酢酸(0.1 mL)および水(0.1 mL)と共に加えた。室温で30分間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.014 g)を加えて、反応混合液を終夜攪拌した。アンモニア(メタノール中で7N、1 mL)を加えて、混合液を濃縮した。粗製の残渣を、1%アンモニア；ジクロロメタン中の5%~7%メタノールで溶離しているフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色の固体(0.012 g)として得た。

m/e 501 (M+H)⁺。

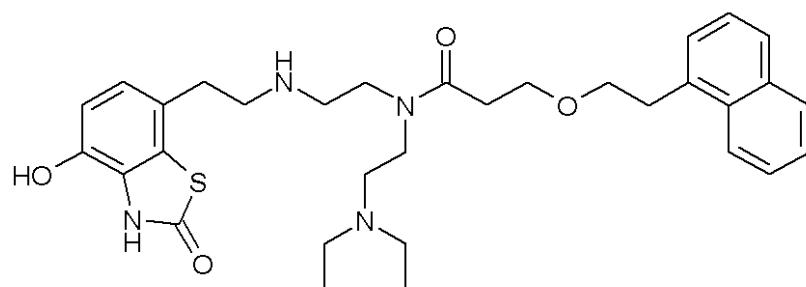
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24-7.18 (m, 5H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.25 (d, 6H)。 20

【0211】

実施例15

二臭化水素酸N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパンアミド 40

【化42】



実施例 7 に記述されるように製造された N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル] - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド(52 mg)をエタノール(1.5 mL)の中に溶解して、 48 % 臭化水素酸(21 μ L)で処理した。白色の固体の二臭化水素酸塩をろ過により収集した。 58 mg 収量。

MS: APCI(+ve) 579 (M+1)。

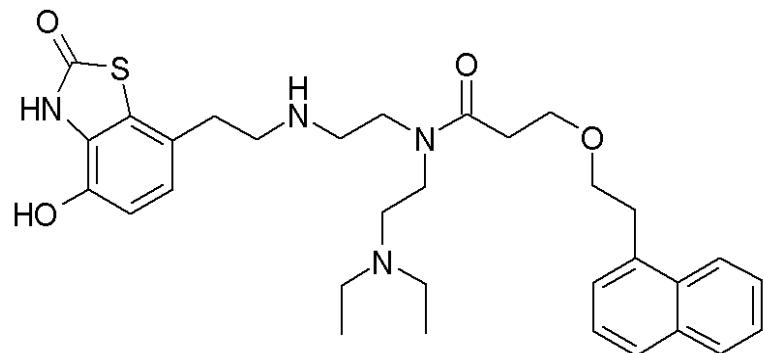
1 H NMR (DMSO) 11.78-11.71 (1H, m), 10.11-10.06 (1H, m), 9.51-9.43 (0.33H, m), 9.21-9.13 (0.66H, m), 8.75-8.66 (1H, m), 8.59-8.51 (1H, m), 8.06 (1H, d), 7.95-7.90 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.60-7.48 (2H, m), 7.47-7.39 (2H, m), 6.87 (1H, t), 6.76 (1H, dd), 3.78-3.53 (10H, m), 3.25-3.09 (10H, m), 2.91-2.80 (2H, m), 2.73-2.61 (2H, m), 1.26-1.15 (6H, m)。NMRが、298 Kにおいて回転異性体のおよそ 2 : 1 混合物を指示している。

【0212】

実施例 16

二臭化水素酸 N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル] - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

【化43】



10

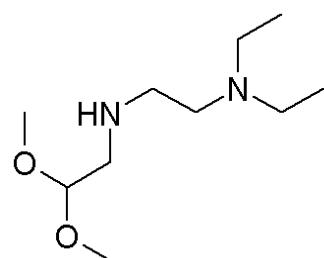
20

【0213】

a) N' - (2,2 - ジメトキシエチル) - N,N - ジエチル - エタン - 1,2 - ジアミン

30

【化44】



メタノール(500 mL)中の N,N - ジエチル - エチレンジアミン(150 g)の溶液を 10 ~ 15 度でグリオキサルジメチルアセタール(水中の 60 重量 % 溶液、 225 g)で滴下して迅速に処理した。添加が終了した後で、溶液を 15 度に、次いで、 22 度に暖めて、この温度で 16 時間放置した。反応混合液を、炭上の 5 % パラジウム (Johnson-Matt hey 38H型ペースト、 15 g)で処理して、 6 バールで、 GC / MS で判断されるように、反応が終了するまで、水素添加した。触媒をろ過により除去して、ろ液を蒸発乾固して(トルエンの共沸、 2.5 L)、副標題化合物 196.2 g を得た。

40

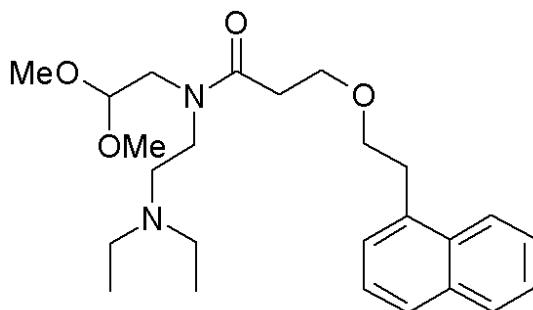
1 H NMR (300MHz, CDCl₃): 4.48 (t, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 1.01 (ts, 6H)。

【0214】

b) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - [2 - (

50

1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド
【化 4 5】



10

塩化オキサリル(151mL)をジクロロメタン(2.1L)およびDMF(0.5mL)の中の3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパン酸(389g)(実施例7、b)工程)の溶液に、45分にわたり滴下して加えた。反応混合液をさらに16時間攪拌した。混合液を引き続いて濃縮し、DCM(1.7L)の中に再溶解して、DCM(1.7L)中のN'-(2,2-ジメトキシエチル)-N,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン(325g)およびイソプロピルジエチルアミン(551mL)の溶液に、0°で1.75時間にわたり滴下して加えた。生じた混合液を室温で3時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5×1L)、水(1.5L)で洗浄して、硫酸ナトリウムの上で乾燥して、濃縮した。副標題化合物650gを得た。

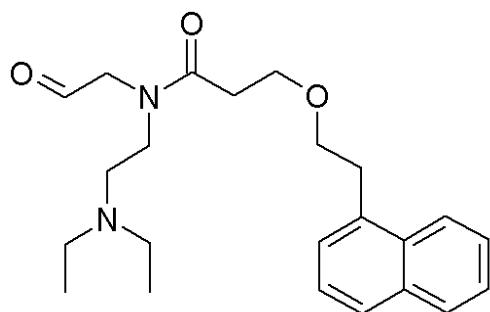
20

m/e 431 (M+H⁺, 100%).

【0215】

c) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ] - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミド

【化 4 6】



30

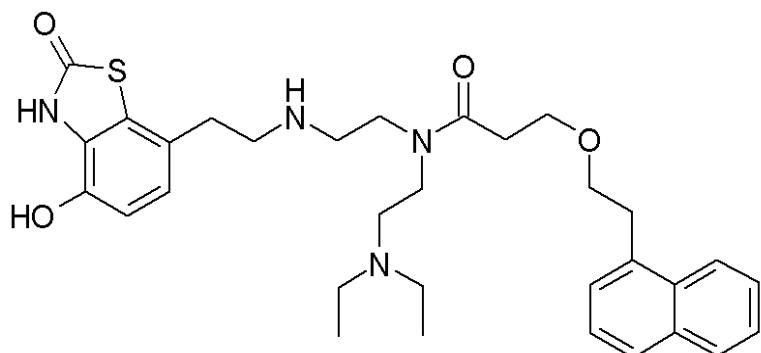
DCM(270mL)中のN - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2,2 - デジメトキシエチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド(93g)の溶液を、トリフルオロ酢酸(270mL)で1.5時間にわたり0°で滴下して処理した。添加後に、反応混合液を室温に温めて、さらに1時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1800mL、注意)の中に注入した。水性の混合液をDCM(4×400mL)で抽出し、合併した抽出液を硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮した。残渣を以下の反応で直接に使用した。

40

【0216】

d) 二臭化水素酸N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

【化 4 8】



10

乾燥 N M P (216 mL) 中の塩酸 7 - (2 - アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン (53 g) の懸濁液を 60 ℃ に加熱して、メタノール (102 mL) 中の NaOH (8.2 g) の溶液で一部分で処理した。明るいオレンジ色の懸濁液を室温に冷却して、ジクロロメタン (475 mL) 中の N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ] - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミドの溶液で 20 分にわたり滴下して処理した。反応液を 25 分間攪拌させた。次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (91.5 g) を 20 分にわたり部分的に加えて、次いで、混合液をさらに 50 分間攪拌した。反応混合液を水 (1.8 L) の中に注入して、酸性の溶液 (pH 5) を *tert* - プチルメチルエーテル (T B M E) (3×500 mL) で洗浄した。水相を固体の炭酸ナトリウムの添加により pH 8 に塩基性化して、ジクロロメタン (3×750 mL) で抽出した；合併した有機抽出液を硫酸マグネシウムの上で乾燥して、濃縮して、暗黒の油を得た。これをエタノール (200 mL) の中に溶解して、48% の水性臭化水素酸 (73 mL) を加えた。溶液を 30 分間熟成し、次いで、蒸発乾固した。残渣をエタノール (560 mL) で粉末化した；生じた固体をろ過により収集して、50 ℃ で真空で乾燥した。粘着性の固体を沸騰しているエタノール (100 mL) の中に懸濁して、熱時ろ過した；収集した個体を 50 ℃ で真空で乾燥した。この物質をエタノール / 水 (3 : 1, 500 mL) から再結晶した；終夜放置後に、生じた固体をろ過により収集して、氷冷のエタノール (75 mL) で洗浄した。24 時間 50 ℃ で真空での乾燥は、標題化合物 57 g を得た。

20

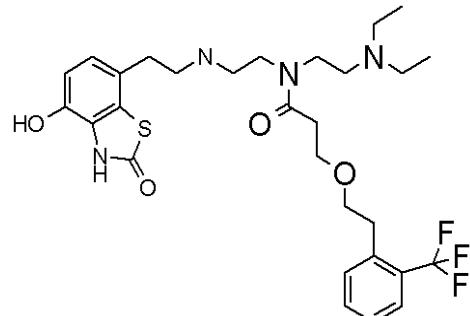
〔 0 2 1 7 〕

30

寒施例 1 7

ニトリフルオロ酢酸N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-{2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}プロパンアミド【化1-2】

【化 4 8】

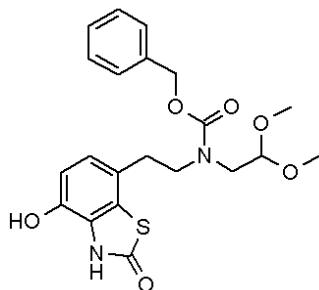


40

【 0 2 1 8 】

a) N - (2,2-ジメトキシエチル) - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化 4 9】



塩酸 7 - (2 - アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン(5.0 g、20.2 mmol)をメタノール(50 mL)および水(25 mL)の混合液の中に溶解して、NaHCO₃(1.7 g、20.2 mmol)、に続いて60%水性ジメトキシアセトアルデヒド(3.5 mL、20.2 mmol)を加えて、混合液を20分間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム(91 mg、1.6 mmol)を加えて、混合液を20時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム(91 mg、1.6 mmol)を加えて、混合液を20時間攪拌した。EtOAc(125 mL)および水(75 mL)、に続いてNaHCO₃(1.7 g、20.2 mmol)およびクロリドカルボン酸ベンジル(3.0 mL、20.2 mmol)を加えた。混合液を2時間攪拌し、2 M HClでpH 7に調整し、EtOAc(3 × 100 mL)で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過して、真空で蒸発した。残渣を、溶離液として10%(0.1%水性NH₃ / MeOH) / DCMでのシリカ上のクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物を無色の油として得た。収量(6.0 g)。

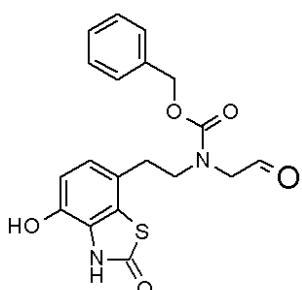
MS: APC1 (+ve): 433 (M+1)。

¹ H NMR DMSO-d6, 7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.21 (d, 2H), 2.71 (t, 2H).

[0 2 1 9]

b) [2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル](2-オキソエチル)カルバミン酸ベンジル

【化 5 0 】



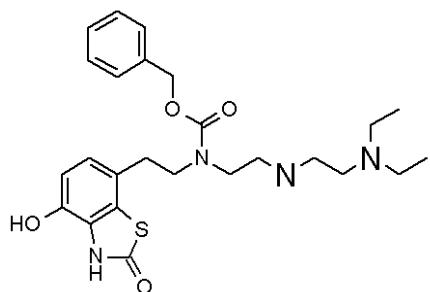
a) 部からの生成物(1.5 g、3 mmol)をアセトン(15 ml)の中に溶解し、4 M HCl/ジオキサン(1.5 ml)を加えて、混合液を30分間攪拌した。トルエン(20 ml)を加えて、混合液を蒸発して、副標題化合物を微黄色の固体として得た。収量(1.5 g)。

MS: APCI (+ve): 387 (M+1).

[0 2 2 0]

c) (2- {[2- (ジエチルアミノ)エチル]アミノ}エチル)[2- (4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化51】



T H F (10 m l)中のb)部からの生成物(5.5 g、13 mmol)の溶液をT H F (30 m l)中のN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン(540 μ l、3.8 mmol)の溶液に加えて、30分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.47 g、6.9 mmol)を加えて、さらに20時間攪拌した。混合液を水で失活して、2 M HClでpH 7に調整し、EtOAc(3 \times 50 m L)で抽出して、それを食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過して、真空で蒸発した。残渣を、溶離液として30%(0.1%水性NH₃/MeOH)/DCMでのシリカ上のクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物を無色の油として得た。収量(500 mg)。

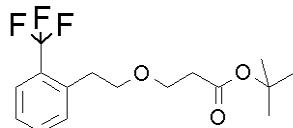
MS: APCI (+ve): 487 (M+1)。

¹H NMR DMSO-d6, 90, 8.21-8.09 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.26 (m, 6H), 3.28 (t, 4H), 3.55-3.36 (m, 6H), 3.20-3.08 (m, 6H)。

【0221】

d) 3-[2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

【化52】



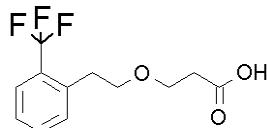
2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール(4.88 g)をTriton B(290 μ l)(メタノール中で40重量%)で処理した。メタノールを蒸発により除去して、残渣をトルエン(\times 2)で共沸した。混合液を冰浴の中で冷却して、アクリル酸tert-ブチル(4.13 m l)をゆっくりと加えた。混合液を4日間攪拌して、次いで、蒸発した。残渣を、5%酢酸エチル/イソヘキサンでのシリカ上のクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物を透明な、無色の油(7.88 g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.41 (s, 9H), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.5 Hz, 1H)。

【0222】

e) 3-[2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ]プロパン酸

【化53】



a)部の生成物(7.88 g)をDCM(100 m l)の中に溶解して、TFA(40 m l)を加えた。2時間攪拌した後に、溶媒を真空で除去して、副標題化合物を透明な無色の油(7.55 g)として得た。

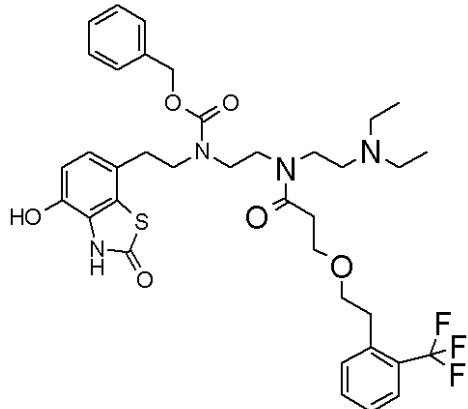
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 7.44 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 50

, 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H)。

【0223】

f) {2 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル](3 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}プロパンオイル)アミノ]エチル}[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化54】



10

e) 部からの生成物(260 mg、1.0 mmol)をDCM(10 ml)の中に溶解して、塩化オキサリル(260 μ l、3.0 mmol)、に続いてDMF(1滴)を加えた。混合液を1時間攪拌し、トルエン(20 ml)を加えて、次いで、蒸発が、酸塩化物を得た。c) 部からの生成物(500 mg、1.0 mmol)をDCM(10 ml)およびTHF(10 ml)の混合液の中に溶解して、Et3N(420 μ l、3 mmol)、に続いて酸塩化物(上の)を加えた。混合液を3時間攪拌し、水で失活して、EtOAc(2 × 50 mL)で抽出して、それを食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過して、真空で蒸発した。残渣を、MeCN/(0.2%水性TFA)の溶離液での逆相HPLCにより精製して、副標題化合物を無色の油(310 mg)として得た。

20

MS: APCI (+ve): 731 (M+1)。

¹H NMR CDCl₃, 7.62 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.76-2.74 (m, 20H), 2.61 (m, 4H), 1.30 (t, 6H)。

30

【0224】

g) ニトリフルオロ酢酸N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル}アミノ)エチル) - 3 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}プロパンアミド

f) 部からの生成物(300 mg、0.4 mmol)をDCM(2 ml)の中に溶解した。酢酸中の臭化水素酸の30重量%溶液(1.0 ml)を加えて、混合液を2時間攪拌した。トルエン(20 ml)を加えて、混合液を真空で蒸発した。残渣を、溶離液としてMeCN/(0.2%水性TFA)での逆相HPLCにより精製して、標題化合物を無色のガム(90 mg)として得た。

40

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)。

¹H NMR DMSO-d6, 90, 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.11 (m, 8H), 3.00 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.21 (t, 6H)。

50

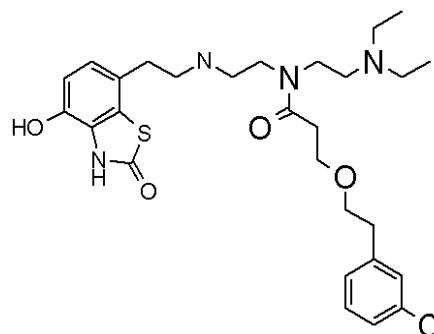
【0225】

実施例18

ニトリフルオロ酢酸3 - [2 - (3 - クロロフェニル)エトキシ] - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル}アミノ)エチル)プロパンアミド

50

【化55】

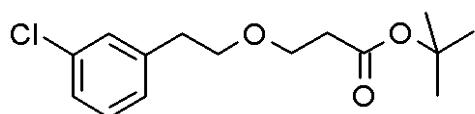


10

【0226】

a) 3-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]プロパン酸 *t* *e* *r* *t* - プチル

【化56】



2-(3-クロロフェニル)エタノール(3.0 g、19.2 mmol)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(5.25 g)として得た。

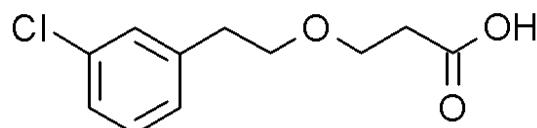
20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1.39 (s, 9H), 2.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.20 7.34 (m, 4H)。

【0227】

b) 3-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化57】



30

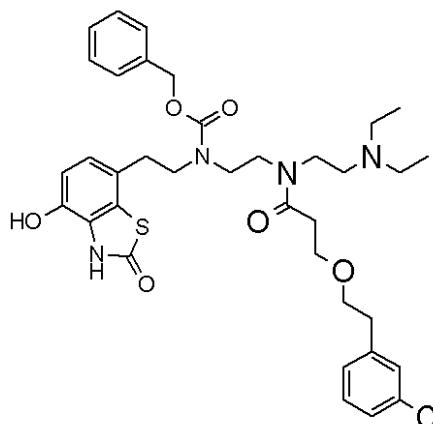
a)部からの生成物(5.25 g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を紫色の油(4.81 g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 2.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H) 3.58 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 7.19 7.31 (m, 4H)。

【0228】

c) (2-{{3-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]プロパノイル}[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}エチル)[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 5 8】



10

b)部からの生成物(240mg、1.0mmol)および実施例17のc)部からの生成物(500mg、1.0mmol)を実施例17のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(340mg)として得た。

MS: APC1 (+ve): 698 (M+1).

¹ H NMR DMSO-d6, 90, 11.21 (s, 1H), 7.37-7.13 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.64-3.49 (m, 8H), 3.43 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.13 (m, 6H), 2.77 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.19 (t, 6H).

20

〔 0 2 2 9 〕

d) ニトリフルオロ酢酸 3 - [2 - (3 - クロロフェニル)エトキシ] - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ }エチル)プロパンアミド

d) 部からの生成物(330mg、0.47mmol)を実施例17のg)部の方法を用いて反応して、標題化合物を無色のガム(340mg)として得た。

MS: APC1 (+ve): 563 (M+1).

¹ H NMR DMSO-d6, 90, 7.30-7.16 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.59 (m, 6H), 3.19-3.05 (m, 8H), 2.84 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.20 (t, 6H).

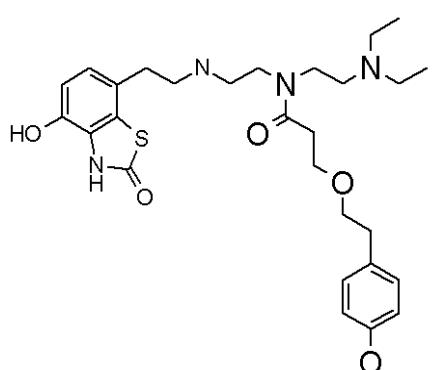
30

[0 2 3 0]

寒施例 19

ニトリフルオロ酢酸N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル}-3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド

【化 5 9】

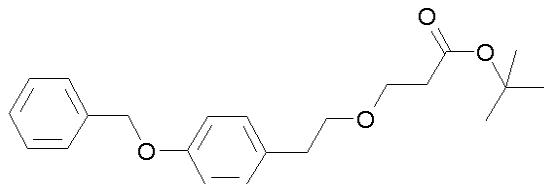


40

【 0 2 3 1 】

a) 3-[2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エトキシ]プロパン酸 *t* e *r* *t* - ブチル

【化 6 0】



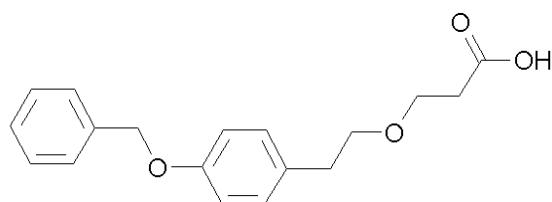
2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール(3.4 g、14.8 mmol)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(3.86 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.50 3.65 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 6.90 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.31 7.45 (m, 5H)。 10

【0232】

b) 3-[2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エトキシ]プロパン酸

【化 6 1】



20

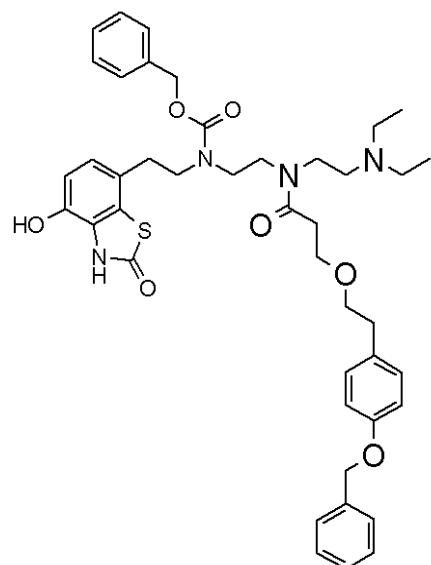
a)部からの生成物(3.86 g、10.8 mmol)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を褐色の固体(3.81 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 7.45 (m, 5H)。 2

【0233】

c) (2-{{3-[2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エトキシ]プロパノイル}[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}エチル)[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル 30

【化 6 2】



40

b)部からの生成物(300 mg、1.0 mmol)および実施例17のc)部からの生成物(500 mg、1.0 mmol)を実施例17のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(360 mg)として得た。

50

MS: APCI (+ve): 769 (M+1)。

【0234】

d) ニトリフルオロ酢酸N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド

c) 部からの生成物(350mg、0.45mmol)を実施例17のf)部の方法を用いて反応して、標題化合物を無色のガム(80mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 545 (M+1)。

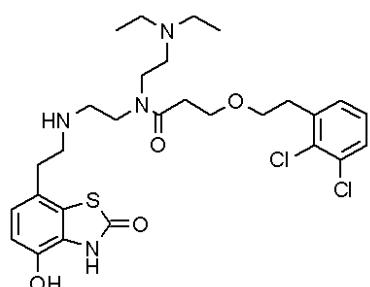
¹H NMR DMSO-d6, 90, 6.98 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.57 (m, 8H), 3.17-3.02 (m, 8H), 2.84 (t, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.20 (t, 6H)。 10

【0235】

実施例20

ニトリフルオロ酢酸3-[2-(2,3-ジクロロフェニル)エトキシ]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド

【化63】

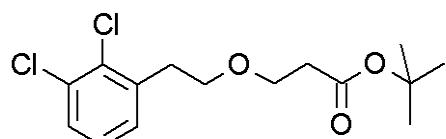


20

【0236】

a) 3-[2-(2,3-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

【化64】



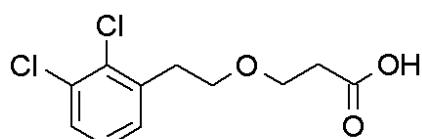
30

2-(3,4-ジクロロフェニル)エタノール(4.90g)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(7.42g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H)。

b) 3-[2-(2,3-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化65】



40

a) 部からの生成物(7.42g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(7.13g)として得た。

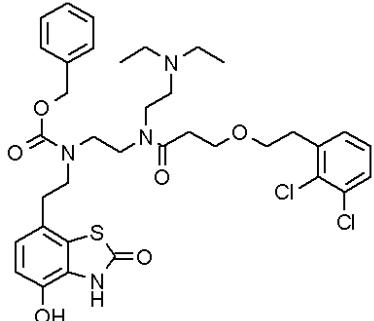
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H)。

【0237】

50

c) $\{2 - [\{3 - [2 - (2,3 - \text{ジクロロフェニル})\text{エトキシ}] \text{プロパンオイル} \} - (2 - \text{ジエチルアミノエチル})\text{アミノ}] \text{エチル} \} - [2 - (4 - \text{ヒドロキシ}-2 - \text{オキソ}-2,3 - \text{ジヒドロ}-1,3 - \text{ベンゾチアゾール}-7 - \text{イル})\text{エチル}] \text{カルバミン酸ベンジル}$

【化66】



10

b) 部からの生成物(195mg、0.74mmol)をDCM(7ml)の中に溶解して、塩化オキサリル(18mg、127μl、1.48mmol)、に続いてDMF(6μl)を加えた。混合液を1時間攪拌し、蒸発乾固して、残渣をトルエン(×2)で共沸して、酸塩化物を得た。実施例17c)部からの生成物(360mg、0.74mmol)をTHF(9ml)の中に溶解して、N-エチル-N-イソプロピル-2-プロパンアミン(ヒューニッヒの塩基)(183mg、247μl、1.42mmol)を加えた。混合液を氷浴の中で冷却した。酸塩化物(上の)をTHF(5ml)の中に溶解して、アミンの混合液の中に滴下して加えた。窒素下に終夜攪拌した後で、溶媒を真空中で除去して、残渣を、3%の0.7Nメタノール性アンモニア:97%DICMで溶離している、シリカカートリッジの上で精製して、副標題化合物を澄明な油/ガム(249mg)として得て、それを次の工程でさらなる精製無しで使用した。

M+H=731, M-H=729。

【0238】

d) ニトリフルオロ酢酸3-[2-(2,3-ジクロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

c) 部からの生成物(249mg、0.34mmol)を実施例17のf)部の方法を用いて反応して、標題化合物を無色のガム(167mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 90°C) 1.20 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 2.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.11-3.17 (m, 10H), 3.55-3.66 (m, 8H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.25 (s, 0.5H), 9.59 (s, 0.5H), 10.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

【0239】

実施例21

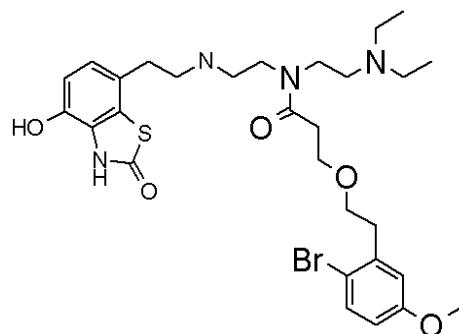
二臭化水素酸3-[2-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)エトキシ]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド

20

30

40

【化67】

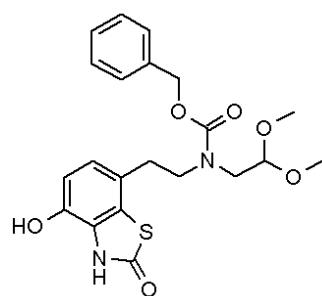


10

【0240】

a) (2,2-ジメトキシエチル)[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化68】



20

60%水性ジメトキシアセトアルデヒド(7.0mL、40mmol)をTHF(100mL)おおび水(50mL)の混合液の中の塩酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(10.0g、40mmol)の溶液に、1分にわたり滴下して加えた。反応液を30分間攪拌し、AcOH(2.4mL、40mmol)、に続いて水素化シアノホウ素ナトリウム(5.1g、80mmol)を加えて、20時間攪拌した。混合液を水(50mL)で失活して、EtOAc(125mL)に続いてNaHC₃(13.6g、160mmol)を加えて、反応液を15分間攪拌した。次いで、クロリドカルボン酸ベンジル(6.0mL、40mmol)を加えて、反応液をさらに3時間攪拌した。混合液を2M HClでpH7に調整し、EtOAc(3×100mL)で抽出し、水および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過して、真空で蒸発した。残渣を、溶離液として10%(0.1%水性NH₃/MeOH)/DCMでのシリカ上のクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物を無色の油として得た。収量(6.0g)。

30

MS: APCI (+ve): 433 (M+1)。

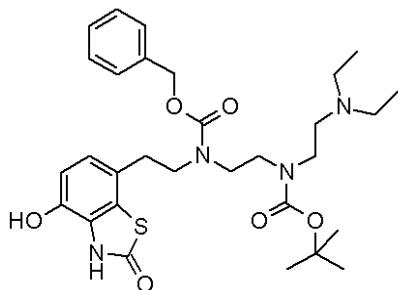
¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆, 7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.21 (d, 2H), 2.71 (t, 2H)。

【0241】

b) 二塩酸(2-[N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

40

【化69】



a)部からの生成物(5.5g、13mmol)をアセトン(150mL)の中に溶解して、
4M HCl / ジオキサン(15mL)を加えて、全体を30分間攪拌した。トルエン(1
00mL)を加えて、混合液を蒸発して、アルデヒドを得た。N,N-ジエチルエタン-1
,2-ジアミン(3.64mL、26mmol)をTHF(100mL)の中に溶解して、THF(100mL)中の上のアルデヒドの溶液を、それに15分にわたり滴下して加えた。AcOH(3.0mL、52mmol)を加えて、混合液を15分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(5.4g、26mmol)を加えて、混合液をさらに20時間
攪拌した。水(50mL)を注意深く加えて、15分間攪拌し、次いで、Et₃N(7.2mL、
52mmol)、に続いてBOC₂O(5.5g、26mmol)を加えて、3時間攪拌した。さらなる水(100mL)を加えて、混合液をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合併した抽出液を水および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過して、真空で
蒸発した。残渣を、溶離液として10%(0.1%水性NH₃ / MeOH) / DCMでのシリカ上のクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物を無色の油として得た。収量
(6.0g)。

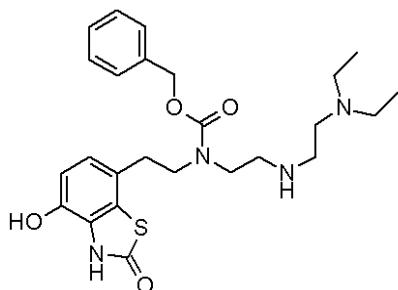
MS: APCI (+ve): 587 (M+1)。

¹H NMR DMSO-d6, 90, 7.32 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.09 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, 6H)。

【0242】

c) 二塩酸(2-{{2-[(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}エチル}[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化70】



b)部からの生成物(6.0g、10mmol)をDCM(100mL)およびMeOH(10mL)の混合液の中に溶解し、次いで、4M HCl / ジオキサン(20mL)を加えて、全体を3時間攪拌した。トルエン(50mL)を加えて、混合液を真空で蒸発して、副標題化合物をガム(7.0g)として残した。

MS: APCI (+ve): 487 (M+1)。

¹H NMR DMSO-d6, 90, 8.21-8.09 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.26 (m, 6H), 3.28 (t, 4H), 3.55-3.36 (m, 6H), 3.20-3.08 (m, 6H)。

【0243】

d) 3-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

10

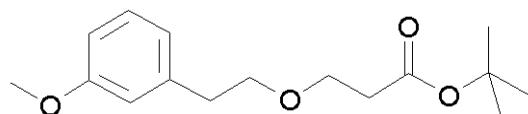
20

30

40

50

【化71】



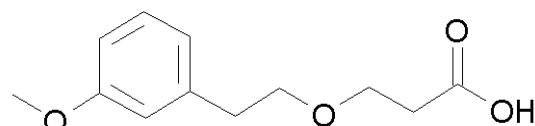
2-[3-(3-メトキシフェニル)エタノール(1.0 g、6.57 mmol)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を無色の油(1.7 g)として得た。

¹H NMR DMSO-d6 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。 10

【0244】

e) 3-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化72】



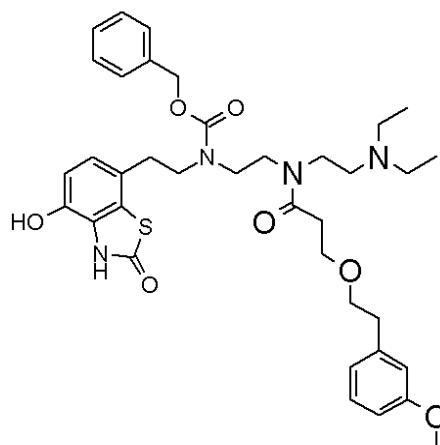
d)部からの生成物(1.7 g、6.0 mmol)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を褐色の固体(1.5 g)として得た。

¹H NMR DMSO-d6 7.17 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.43 (t, 2H)。 20

【0245】

f) [2-([2-ジエチルアミノ)エチル]-{3-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]プロパノイル}アミノ)エチル][2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化73】



e)部からの生成物(120 mg、0.52 mmol)をDCM(5 ml)の中に溶解して、塩化オキサリル(260 μl、3.0 mmol)、に続いてDMF(1滴)を加えた。混合液を1.25時間攪拌し、蒸発乾固して、残渣をトルエン(10 ml)で共沸して、酸塩化物を得た。c)部からの生成物(290 mg、0.52 mmol)を水(10 ml)およびDCM(10 ml)の混合液の中に溶解して、固体のNaHCO₃を加えて(260 mg、3.1 mmol)、混合液を激しく攪拌した。これに、DCM(10 ml)中に溶解された上の酸塩化物を、5分にわたり滴下して加えて、全体を20時間攪拌した。混合液をDCM(2×50 ml)で抽出し、合併した抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過して、蒸発して、ガラス状のガムを得た。DCM中の10%の0.7 Mメタノール性アンモニアで溶離しているシリカの上でのクロマトグラフィーによる精製は、副標題化合物を澄明な無色の膜(140 mg)として得た。 40

10

30

40

50

MS: APCI (+ve): 693 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.32 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 6.74 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.71 (m, 6H), 2.50-2.37 (m, 6H), 0.93 (m, 6H)。

【0246】

g) 二臭化水素酸 3 - [2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル)エトキシ] - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - { [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル)プロパンアミド

f) 部からの生成物 (130 mg, 0.18 mmol) を DCM (5 ml) の中に溶解した。酢酸中の臭化水素の 30 重量% 溶液 (2.0 ml) を加えて、溶液を 3 時間攪拌した。トルエン (10 ml) を加えて、揮発物を真空で蒸発して、残渣を、溶離液として MeCN / (0.2% 水性 TFA) での逆相 HPLC により精製した。生成物の画分を合併して、真空で蒸発して、残渣を 50% 水性 EtOH の中に溶解し、48% 水性 HBr (200 μl) を加えて、真空で再び蒸発した。残渣を EtOH (x 2) で共沸して、次いで、EtOH で粉末化して、標題化合物を無色の固体 (80 mg) として得た。

MS: APCI (+ve): 637 (M+1)。

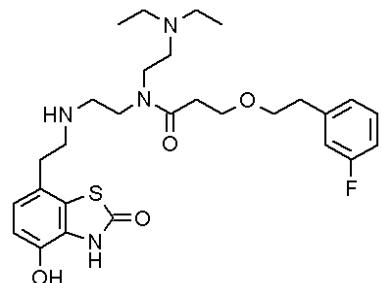
¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.64 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.24-3.10 (m, 6H), 2.88 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 1.24 (t, 6H)。

【0247】

実施例 2 2

二臭化水素酸 N - (2 - ディエチルアミノエチル) - 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ] - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

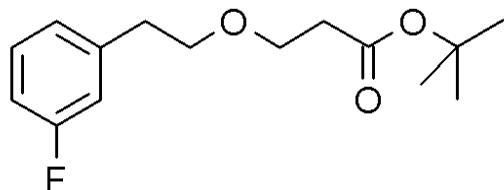
【化74】



【0248】

a) 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ]プロピオン酸 t e r t - ブチル

【化75】



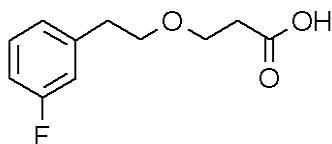
1 - (3 - フルオロフェニル)エタノール (850 mg) を実施例 17 の d) 部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油 (1.55 g) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 6.99 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H)。

【0249】

b) 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化76】



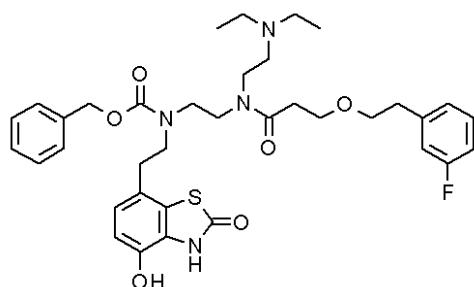
a)部からの生成物(1.55g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を紫色の油(1.5g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59-3.64 (m, 4H), 7.02 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (q, J = 7.6 Hz, 1H)。 10

【0250】

c) [2 - ((2 - ジエチルアミノエチル) - {3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ]プロパノイル}アミノ)エチル] - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化77】



b)部からの生成物(104mg)をDCM(5ml)の中に溶解して、塩化オキサリル(84μl)、に続いてDMF(4μl)を加えた。次いで、溶液を1.25時間攪拌した。混合液を蒸発乾固して、残渣をトルエンで2回共沸して、酸塩化物を得た。THF(5ml)の中に再溶解して、それを以下の様に製造された溶液に滴下して加えた：実施例17c)部からの生成物(5.14ml；メタノール中の0.1M)の溶液をトリエチルアミン(217μl)で処理した。溶媒を真空中で除去して、白色の粘着性の固体(トリエチルアミンHClおよびアミンの遊離塩基の混合物)を得た。この混合物をTHF(7ml)の中に懸濁して、氷浴の中で冷却し、酸塩化物の溶液を加えて、次いで、ヒューニッヒの塩基(334μl)を加えた。3日間攪拌した後に、水を加えて、塩酸トリエチルアミンを溶解して、2N HClを、溶液がpH7になるまで、加えた。混合液を酢酸エチル(x3)で抽出して、合併した有機物を乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過して、蒸発して、オレンジ色の油(140mg)を得た。この物質を、DCM中の10%の0.7Nメタノール性アンモニアで溶離しているシリカ上のクロマトグラフィーにより精製して、副標題化合物を黄色の油(78mg)として得た。 30

MS: APCI (+ve): 681 (M+1)。

【0251】

d) 二臭化水素酸N - (2 - ジエチルアミノエチル) - 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル)エトキシ] - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

c)部からの生成物(228mg)を実施例21のg)部の方法を用いて反応して、標題化合物を白色の固体(96mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 547 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 10H), 3.65-3.72 (m, 8H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.1, 9.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.31 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 8.6 50

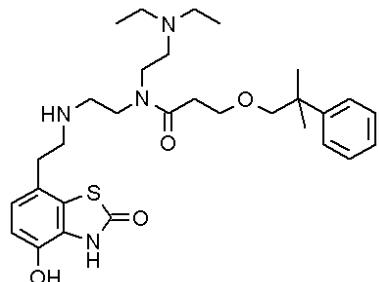
2 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.33 (s, 1H)。

【 0 2 5 2 】

実施例 2 3

二臭化水素酸N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル]-3-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)プロパンアミド

【化 7 8 】

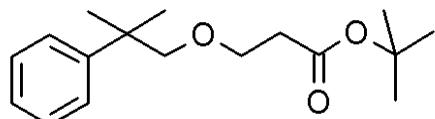


10

【 0 2 5 3 】

a) 3-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)プロパン酸 *tert*-ブチル

【化 7 9 】



20

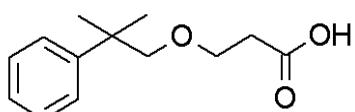
2 - メチル - 2 - フェニル - プロパン - 1 - オール(1 g)を実施例 17 の d)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(305 mg)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.23 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.37 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[0 2 5 4]

b) 3-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)プロパン酸

【化 8 0 】



a)部からの生成物(3.05mg)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を褐色の油(3.26mg)として得た。

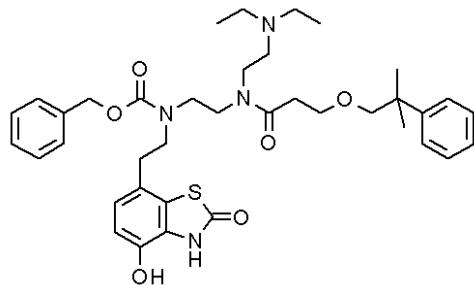
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1.25 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

〔 0 2 5 5 〕

c) (2 - { (2 - ジエチルアミノエチル) - [3 - (2 - メチル - 2 - フェニルプロポキシ)プロパノイル]アミノ}エチル) - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

40

【化 8 1】



b)部からの生成物(108mg)および実施例21のc)部からの生成物(5.14ml; メタノール中の0.1M)を実施例22のc)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を褐色のガム(170mg)として得た。 10

MS: APCI (+ve): 691 (M+1)。

【0256】

d) 二臭化水素酸N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}-3-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)プロパンアミド

c)部からの生成物(170mg)を実施例21のg)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を白色の固体(56mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 557 (M+1)。 20

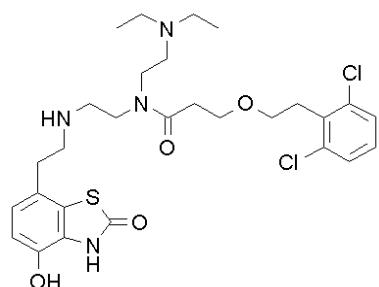
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.19 (q, J = 6.5 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.04-3.18 (m, 10H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.51-3.57 (m, 4H), 3.59-3.64 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.19 (d, J = 106.5 Hz, 1H), 10.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

【0257】

実施例24

二臭化水素酸3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド 30

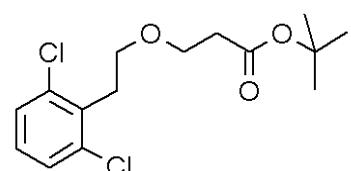
【化82】



【0258】

a) 3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

【化83】



2,6-ジクロロフェニルアルコール(2.1g)を実施例17のd)部の方法を用いて反

50

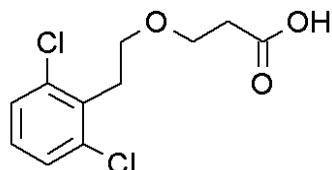
応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(2.91g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

【0259】

b) 3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化84】



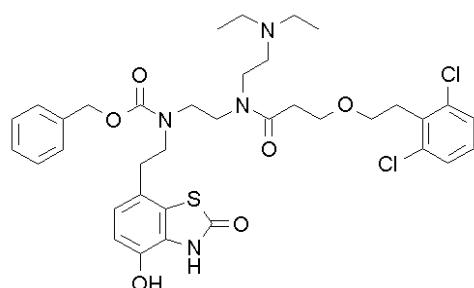
10

a)部からの生成物(2.17g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(2.88g)として得た。

【0260】

c) {2-[{3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパノイル}(2-[(2-ジエチルアミノエチル)アミノ]エチル)[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化85】



20

b)部からの生成物(2.71mg)および実施例17のc)部からの生成物(5.14ml; メタノール中の0.1M)を実施例21のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を褐色のガム(1.90mg)として得た。

30

MS: APCI (+ve): 732 (M+1)。

【0261】

d) 二臭化水素酸3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

実施例17のc)部からの生成物(1.90mg)を実施例21のg)部の方法を用いて反応して、標題化合物を白色の固体(1.01mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14-3.19 (m, 12H), 3.58-3.65 (m, 6H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H), 11.33 (s, 1H)。

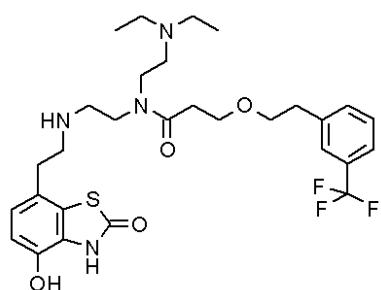
40

【0262】

実施例25

二臭化水素酸N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}-3-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド

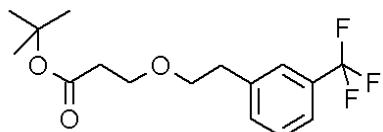
【化86】



【0263】

a) 3-[2-[(3-trifluoromethylphenyl)ethoxy]propanoyl]thiophenol

【化87】



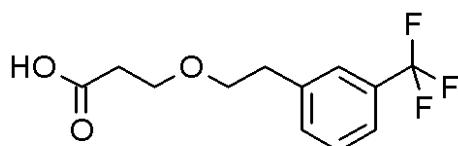
2-(3-trifluoromethylphenyl)ethanol (1.15 g)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(1.93 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1.37 (s, 9H), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.49-7.61 (m, 4H)。

【0264】

b) 3-[2-[(3-trifluoromethylphenyl)ethoxy]propanoyl]thiophenol

【化88】



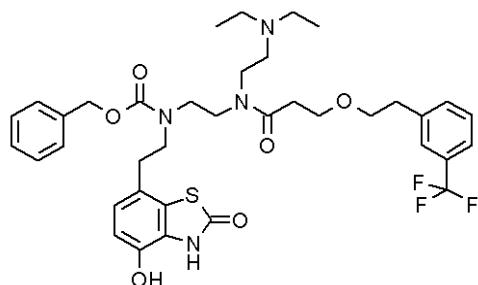
a)部からの生成物(1.93 g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(1.99 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 4H), 7.47-7.60 (m, 4H)。

【0265】

c) [2-((2-ジエチルアミノエチル)-{3-[2-[(3-trifluoromethylphenyl)ethoxy]propanoyl]thiophenol}-エトキシ]-プロパノイル]アミノ)エチル]-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化89】



b)部からの生成物(1.97 mg)および実施例17のc)部からの生成物(5.14 ml; メタノール中の0.1M)を実施例21のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を

10

20

30

40

50

オレンジ色の油(162mg)として得た。

MS: APC1 (+ve): 731 (M+1).

【 0 2 6 6 】

d) 二臭化水素酸N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-[2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル]-3-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド

c) 部からの生成物(1.62 mg)を実施例21のf)部の方法を用いて反応して、標題化合物を白色の固体(1.05 mg)として得た。

MS: APC1 (+ve): 597 (M+1).

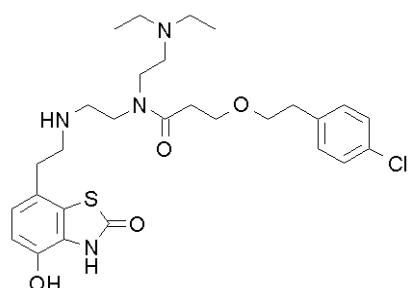
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.15-3.19 (m, 10H), 3.60-3.71 (m, 8H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.37 (s, 1H).

【 0 2 6 7 】

実施例 2 6

二臭化水素酸 3 - [2 - (4 - クロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル } プロパンアミド

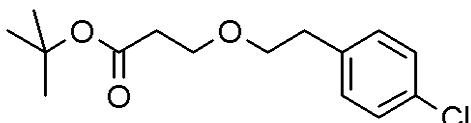
【化 9 0 】



【 0 2 6 8 】

a) 3-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]プロパン酸 *tert*-ブチル

【化 9 1】



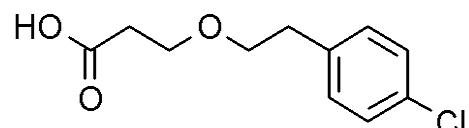
2-(4-クロロフェニル)エタノール(1.0 g)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(1.68 g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.37 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

〔 0 2 6 9 〕

b) 3-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化 9 2】



a)部からの生成物(1.68g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を黄色の油(1.52g)として得た。

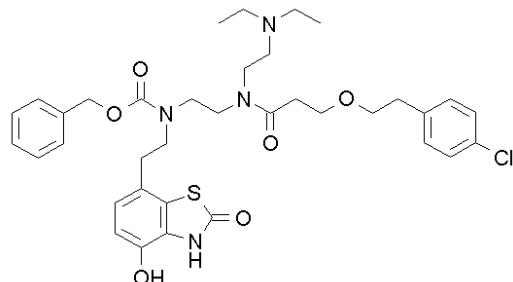
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H) 50

), 3.57 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0270】

c) {2-[{3-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]プロパンオイル}-(2-ジエチルアミノエチル)-アミノ]エチル}-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化93】



10

b)部からの生成物(1.62mg)および実施例17のc)部からの生成物(5.14ml;メタノール中の0.1M)を実施例21のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(1.31mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 698 (M+1)。

【0271】

20

d) 二臭化水素酸3-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

c)部からの生成物(1.31mg)を実施例21のg)部の方法を用いて反応して、標題化合物を白色の固体(7.8mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 563 (M+1)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 90) 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.14-3.20 (m, 10H), 3.61-3.70 (m, 8H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 9.7 Hz, 4H), 8.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.32 (s, 1H)。

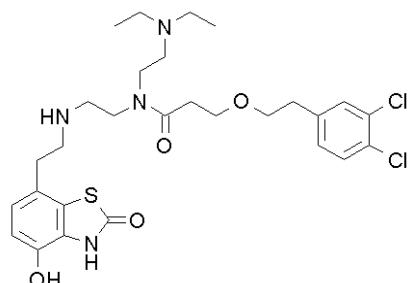
30

【0272】

実施例27

二臭化水素酸3-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

【化94】

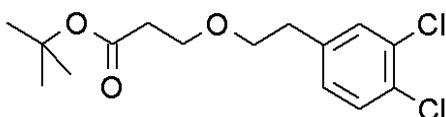


40

【0273】

a) 3-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

【化95】



2-(3,4-ジクロロフェニル)エタノール(5.11g)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(5.77g)として得た。

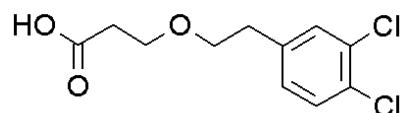
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1.35 (s, 9H), 2.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H)。

10

【0274】

b) 3-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化96】



a)部からの生成物(5.77g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を黄色の油(5.89g)として得た。

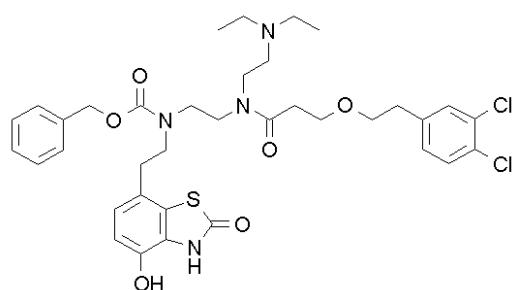
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H)。

20

【0275】

c) {2-[{3-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ]プロパノイル}-(2-ジエチルアミノエチル)-アミノ]エチル}-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

【化97】



30

b)部からの生成物(1.98mg)および実施例17のc)部からの生成物(5.14ml; メタノール中の0.1M)を実施例21のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(1.60mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 732 (M+1)。

【0276】

d) 二臭化水素酸3-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

40

c)部からの生成物(1.60mg)を実施例21のg)部の方法を用いて反応して、標題化合物を白色の固体(7.3mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 90) 1.20-1.25 (m, 6H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14-3.18 (m, 10H), 3.61-3.70 (m, 8H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 11.33 (s, 1H)。

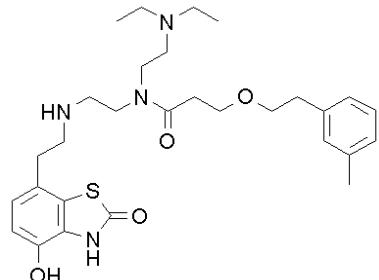
【0277】

50

実施例 28

N - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド

【化98】

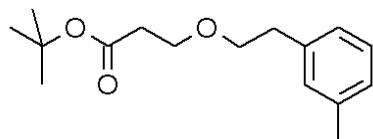


10

【0278】

a) 3 - [2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチル

【化99】



20

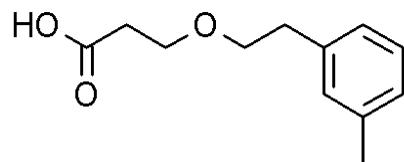
2 - (3 - メチルフェニル)エタノール(1.85 g)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(1.55 g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1.37 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54-3.59 (m, 4H), 6.98-7.03 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。

【0279】

b) 3 - [2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化100】



30

a)部からの生成物(1.55 g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(1.32 g)として得た。

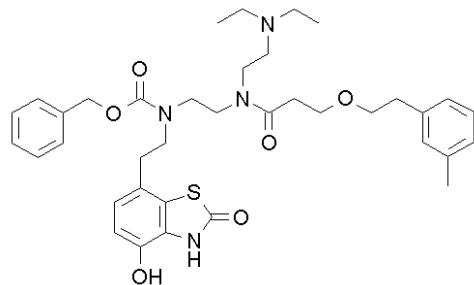
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.27 (s, 3H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H)。

【0280】

c) [2 - {[2 - (ジエチルアミノ)エチル]{3 - [2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパノイル} - アミノ}エチル][2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]カルバミン酸ベンジル

40

【化101】



b)部からの生成物(125mg)および実施例17のc)部からの生成物(5.14ml; メタノール中の0.1M)を実施例21のf)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(102mg)として得た。 10

MS: APCI (+ve): 677 (M+1)。

【0281】

d) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (3 - メチルフェニル)エトキシ]プロパンアミド

c)部からの生成物(102mg)を実施例21のg)部の方法を用いて反応して、標題化合物を白色の固体(36mg)として得た。 20

MS: APCI (+ve): 543 (M+1)。

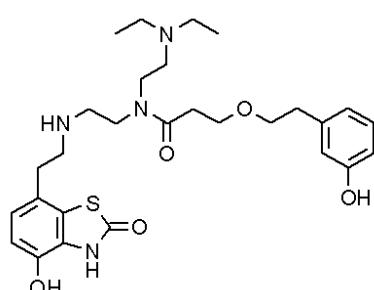
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) (90) 1.25 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.10-3.17 (m, 10H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 67.6 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)。

【0282】

実施例29

二臭化水素酸 N - (2 - デジエチルアミノエチル) - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル} - 3 - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド 30

【化102】



実施例21のf)部からの生成物を48%水性HBr(1ml)の中に懸濁して、電子レンジの中で100℃で30分間加熱した。生じた溶液を蒸発し、EtOH(x2)で共沸して、残渣を得て、それは放置すると固体化した。固体をアセトニトリルで粉末化して、白色の固体をろ過により収集して、それをさらに逆相HPLCにより精製した。望ましい生成物の画分を真空で蒸発して、残渣をEtOH中に溶解し、濃水性HBr(1ml)を加えた。この溶液を真空で蒸発して、残渣をEtOH(x5)で共沸した。生じた固体をEtOHで粉末化して、ろ過により収集して、標題化合物を白色の固体(10mg)として得た。 40

MS: APCI (+ve): 545 (M+1)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 90) 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 2.76 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.10-3.17 (m, 10H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 67.6 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)。

Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 3.15-3.22 (m, 10H), 3.61 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 6.58-6.63 (m, 3H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.31 (s, 1H)。

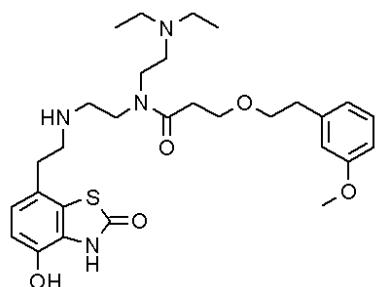
【0283】

実施例30

二臭化水素酸N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}-3-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]プロパンアミド

【化103】

10



実施例29で記述された反応はまた、N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}-3-[2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]プロパンアミドを得て、それを単離して、逆相HPLCにより精製して、実施例29で記述されたように、その二臭化水素酸塩に変換した。標題化合物は、オレンジ色の固体(4mg)として得られた。

20

MS: APCI (+ve): 559 (M+1)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 90) 1.25 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86-2.92 (m, 4H), 3.14-3.20 (m, 10H), 3.61-3.71 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 6.73-6.79 (m, 4H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)。

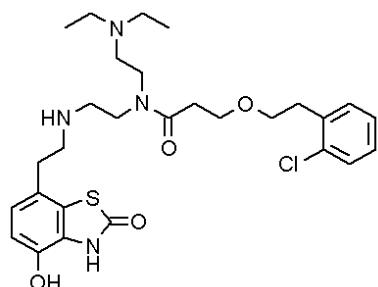
【0284】

30

実施例31

二トリフルオロ酢酸3-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチルアミノ]エチル}プロパンアミド

【化104】

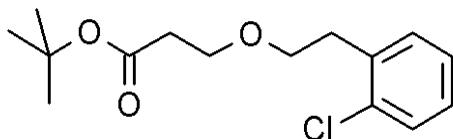


40

【0285】

a) 3-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

【化 1 0 5 】



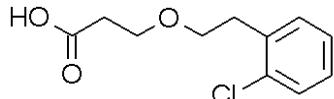
2-(2-クロロフェニル)エタノール(2.5 g)を実施例17のd)部の方法を用いて反応して、副標題化合物を澄明な、無色の油(4.24 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 5.3 Hz, 4H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H).

【 0 2 8 6 】

b) 3-[2-[2-(クロロフェニル)エトキシ]プロパン酸

【化 1 0 6】



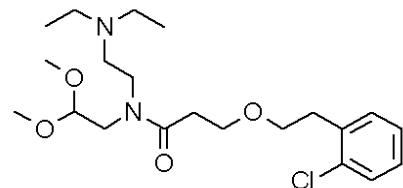
a)部からの生成物(4.24g)を実施例17のe)部の方法を用いて反応して、副標題化合物をオレンジ色の油(4.37g)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.36-7.41 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

【 0 2 8 7 】

c) 3-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(2,2-ジメトキシ-エチル)プロパンアミド

【化 1 0 7 】



b)部からの生成物(1.0 g)を実施例16のa)部の生成物と、DCMをTHFに置換して、1時間攪拌のみを行い、実施例16のb)部の方法を用いて反応した。DCM中の5%メタノールでのシリカ上のクロマトグラフィーによる精製は、副標題化合物(1.21 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 0.91-0.97 (m, 6H), 2.42-2.48 (m, 4H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.57-3.67 (m, 4H), 4.42 (2x t, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H)。2 × CH₂ が、多分水のもしくは DMSO のピークの下で、不明であった。

【 0 2 8 8 】

d) ニトリフルオロ酢酸 3 - [2 - (2 - クロロフェニル)エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチルアミノ]エチル } プロパンアミド

c) 部からの生成物(1.21g)をアセトン(24ml)の中に溶解して、スプーン2杯分の4Aモレキュラーシーブを加えた。混合液を氷の中で冷却して、ジオキサン中の4M HCl(2.19ml)を加え、5分間攪拌して、氷浴を除去した。2時間後に、4M HCl(2.19ml)およびアセトン(10ml)を加えて、混合液を2時間攪拌し、ろ過して、次いで、蒸発乾固して、3-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(2-オキソエチル)プロパンアミド(539mg)を得た。これ

をNMP(3ml)の中に溶解して、NMP(3ml)中の塩酸7-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(3.96mg)の溶液に加えて、続いて、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.02g)の添加をした。1.5時間攪拌した後に、混合液を氷浴の中で冷却して、水で失活して、エーテル(×2)で洗浄した。水相を重炭酸ナトリウムで中和し、DCM(×5)で抽出して、合併した有機溶液を乾燥(Na₂SO₄)して、蒸発した。残渣を逆相HPLCを用いて精製して、標題化合物を透明な無色のガム(3.6mg)として得た。

MS: APCI (+ve): 563 (M+1)。

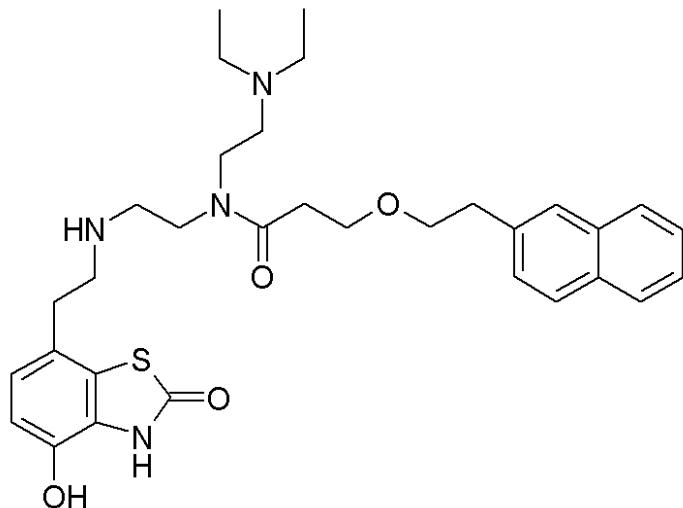
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.83 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 10H), 3.54-3.70 (m, 8H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 10.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 11.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H)。

【0289】

実施例32

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-[[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ]エチル)-3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

【化108】



10

20

30

【0290】

a) 3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル

2-ナフタレンエタノール(3g)を、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(Triton B[登録商標])；メタノール中の40%溶液198μL)で処理した。メタノールを蒸発により除去して、残渣をトルエン(×2)で共沸した。THF(5ml)を加えた。混合液を0に冷却して、アクリル酸tert-ブチル(2.45g)をゆっくりと加えた。混合液を4日間攪拌した。THFの大部分を蒸発により除去して、残渣を、イソヘキサン、次いで、2:1イソヘキサン:酢酸エチルで溶離している、シリカカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、副標題化合物(4.96g)を得た。

40

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) 1.35 (s, 9H), 2.41 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H)。

【0291】

b) 3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]プロパン酸

3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]プロパン酸tert-ブチル(実施例32a)(4.96g)をDCM(25ml)の中に溶解して、トリフルオロ酢酸(25.5ml)を加えた。混合液を1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、残渣をエーテルの中に取り入れた。エーテルを飽和重炭酸ナトリウム溶液(×3)で洗浄して、水層を2N HClで酸性化し、次いで、エーテル(×3)で抽出し、硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過して、蒸発して、

50

副標題化合物(3.66g)を得た。

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) 2.45 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H)。

【0292】

c) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

塩化オキサリル(1.04g)をジクロロメタン(10m1)中の3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ]プロパン酸(実施例32b)、(1g)の溶液に滴下して加えた。ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて、攪拌を室温で30分間継続した。混合液を引き続いて濃縮し、トルエンで共沸し、ジクロロメタン(5m1)の中に再溶解して、ジクロロメタン(5m1)中のN' - (2,2 - ジメトキシエチル) - N,N - ジエチルエタン - 1,2 - ジアミン(0.835g)およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン(1.05g)の溶液に滴下して加えた。生じた混合液を室温で終夜攪拌した。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(1×20m1)、水(1×20m1)で洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥して、濃縮して、副標題化合物(1.67g)を得た。

m/e 431 (M+H⁺)。

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) 0.89 (t, 3H), 0.93 (t, 3H), 2.37-2.46 (m, 6H), 2.57 (q, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.62-3.71 (m, 4H), 4.41 (tt, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H)。

【0293】

d) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ] - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミド

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド(実施例32c)(0.5g)をジオキサン中の4M HCl(5.8m1)の中に溶解して、10分間攪拌した。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100m1)の中に注入して、それを次いで、DCM(×4)で抽出した。有機層を合併し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、蒸発して、副標題化合物(4.58m g)を得た。

m/e 385 (M+H⁺)。

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) 0.84-0.96 (m, 6H), 2.38-2.47 (m, 6H), 2.65 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H), 9.23 (s, 1H)。

【0294】

e) N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド

塩酸7 - (2 - アミノエチル) - 4 - ヒドロキシ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン(176m g)をNMP(2m1)の中に溶解して、澄明で、黄色の溶液を得た。水酸化ナトリウム(27m g)をメタノール(0.6m1)の中に溶解して、明るいオレンジ色になった黄色の溶液に一部分で加えた。N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 3 - [2 - (2 - ナフチル)エトキシ] - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミド(実施例32d)(4.58m g)をDCM(1m1)の中に溶解して、滴下して加えた。混合液を1時間攪拌させた。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(303m g)を部分的に加えて、混合液を4.5分間攪拌した。水(10m1)に続いてDCMを加えて、層を分離した。水層をDCM(×3)で抽出した。残存する水層が、望ましい物質を含有していると見い出されたので、これをエタノールと混合し、次いで、蒸発乾固し、メタノールと水の混液の中に再溶解して、予め洗浄されたSCXカートリッジの上に装着した。カートリッジを1:1メタノール:水、次いで、メタノールで洗浄し、次いで、0.07Nメタノール性アンモニアで溶出して、黄色の膜(178m g)を得た。これをエタノールの中に溶解し、水性のHBr(100μl)を加えて、溶液を30分間放置した。溶媒を真空中で除去して、黄色の固体を得て、

10

20

30

40

50

それをエタノール(×3)で共沸した。エタノールを加えて、混合液を超音波処理して、微黄色の懸濁液を得た。固体をろ過により収集して、エタノールで洗浄して、標題化合物(141mg)を得た。

m/e 579.3 (M+H⁺)。

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO, 90) 1.19-1.23 (m, 6H), 2.67 (q, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.13-3.17 (m, 8H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 10.07 (d, 1H), 11.74 (d, 1H)。

【0295】

生物学的アッセイ

アドレナリン 2 仲介性の cAMP 産生

細胞調製

H292細胞を、10%(v/v)のFBS(ウシ胎児血清)および2mMのL-グルタミンを含有するRPMI(Roswell Park Memorial Institute)培地で増殖した。細胞を、培地25mLを含む225cm²のフラスコ中、加湿インキュベータ中で37、5%CO₂において増殖させた。細胞をフラスコから収集し、週1回10倍希釈で継代培養した。

【0296】

実験方法

H292細胞を含むフラスコから培地を除去し、PBS(リン酸緩衝の生理的食塩水)10mLで灌ぎ、AccutaseTM細胞剥離液10mLで置き換えた。フラスコを加湿インキュベータ中、37、5%CO₂において15分間インキュベートした。細胞懸濁液を計数して、細胞を、RPMI培地(10%(v/v)のFBSおよび2mMのL-グルタミン含有)中に0.05×10⁶/mLで再懸濁した。100μL中の5000個の細胞を、組織培養処理96ウェルプレートのそれぞれのウェルに加えて、細胞を、加湿インキュベータ中、37、5%CO₂において終夜インキュベートした。培地を除去し、アッセイ緩衝液100μLで2回洗浄して、アッセイ緩衝液50μLで置き換えた。細胞を室温で20分間静置して、その時間の後で、25μLのロリプラム(2.4%(v/v)ジメチルスルホキシド含有アッセイ緩衝液中、1.2mM)を加えた。細胞をロリプラムで10分間インキュベートして、その後、試験化合物(4%(v/v)ジメチルスルホキシド含有アッセイ緩衝液中、4倍濃度の貯蔵溶液として作成)を添加し、細胞を室温で10分間インキュベートした。アッセイにおける最終のロリプラム濃度は300μMであり、最終のビークル濃度は1.6%(v/v)のジメチルスルホキシドであった。上清を除去し、アッセイ緩衝液100μLで1回洗浄して、融解緩衝液50μLで置き換えることにより、反応を停止した。細胞単層を-80で30分間(もしくは終夜)冷凍した。

【0297】

AlphaScreenTMによるcAMP検出

細胞融解物の中のcAMP(サイクリックアデノシン一リン酸)の濃度を、AlphaScreenTM方法論を用いて測定した。凍結細胞プレートをプレート浸とう機上で20分間解凍し、次いで、細胞融解10μLを96ウェル白色プレートに移した。混合AlphaScreenTM検出ビーズ(等容積のドナービーズ(暗所で30分間ビオチニル化cAMPとプレインキュベートした)およびアクセプタービーズ)の40μLを、それぞれのウェルに加えて、プレートを暗所、室温で10時間インキュベートした。EnVision分光光度計(Perkin-Elmer Inc.)を用い、メーカー推奨の設定でAlphaScreenTMシグナルを測定した。標準cAMPの濃度(96ウェルの組織培養液で処理したプレートの中で融解緩衝液で作成して、試験試料と一緒に凍結/融解した)を用いる同一の実験で測定された検量曲線を参照して、cAMP濃度を測定した。アゴニストに対する濃度応答曲線を構築して、pEC₅₀および固有活性の両方を測定した。固有活性は、それぞれの実験においてフォルモテロールについて測定された最大活性に対する画分として表された。実施例の化合物の代表的な選択について得られた結果を下の表1に示す。

10

20

30

40

50

【0298】

【表1】

表1

化合物	pEC ₅₀	固有活性
実施例1	7.2	0.7
実施例5	7.9	0.8
実施例8	8.9	0.7
実施例10	8.3	0.6
実施例12	7.8	0.8

10

【0299】

別のアドレナリン 2 仲介性 cAMP 產生

細胞調製

H292細胞を、10%(v/v)のFBS(ウシ胎児血清)および2mMのL-グルタミンを含有するRPMI培地中、37℃、5%CO₂において、225cm²のフラスコイニキュベーターの中で増殖させた。

【0300】

実験方法

接着しているH292細胞を、15分間AccutaseTM細胞剥離液での処理により培養フラスコから除去した。フラスコを加湿インキュベータ中、37℃、5%CO₂において15分間インキュベートした。剥離細胞を、RPMI培地(10%(v/v)FBSおよび2mMのL-グルタミンを含有)に0.05×10⁶細胞/mLで再懸濁した。100μL中5000個の細胞を、組織培養液処理96ウェルプレートのそれぞれのウェルに加えて、細胞を、加湿インキュベータ中、37℃、5%CO₂において、終夜インキュベートした。培地を除去し、細胞を、アッセイ緩衝液100μLで2回洗浄して、50μLのアッセイ緩衝液(10mMのHEPES pH 7.4および5mMのグルコースを含有するHBS溶液)で置き換えた。細胞を室温で20分間静置して、その後、25μLのロリプラム(2.4%(v/v)のジメチルスルホキシド含有アッセイ緩衝液中、1.2mM)を加えた。細胞をロリプラムと10分間インキュベートして、その後、試験化合物を加えて、細胞を室温で60分間インキュベートした。アッセイにおける最終のロリプラム濃度は300μMであり、最終のピーク濃度は1.6%(v/v)のジメチルスルホキシドであった。上清を除去し、アッセイ緩衝液100μLで1回洗浄して、融解緩衝液50μLで置き換えることにより、反応を停止した。単層細胞を、-80℃で30分間(もしくは終夜)凍結した。

20

【0301】

AlphaScreenTMによるcAMP検出

細胞融解物中のcAMP(サイクリックアデノシン一リン酸)の濃度をAlphaScreenTM方法論を用いて測定した。凍結細胞プレートをプレート振とう機上で20分間解凍し、次いで、細胞融解物10μLを96ウェル白色プレートに移した。ビオチニル化cAMPでブレインキュベートされた混合AlphaScreenTM検出ビーズの40μLをそれぞれのウェルに加えて、プレートを室温で、暗所で10時間インキュベートした。EnVision分光光度計(Perkin-Elmer Inc.)を用いて、メーカー推奨のセッティングで、AlphaScreenTMシグナルを測定した。標準cAMP濃度を用いる同一の実験で測定された検量曲線を参照して、cAMP濃度を測定した。アゴニストに対する濃度応答曲線を構築して、データを4パラメータロジスティック方程式に代入して、pEC₅₀および固有活性の両方を測定した。固有活性は、それぞれの実験においてフォルモテロールについて測定された最大活性に対する割合として表わされた。本発明の化合物についての結果は、表2に見い出されるはずである。

30

【0302】

選択性アッセイ

40

50

アドレナリン 1 D細胞膜の調製

遺伝子組換えヒト 1_D受容体を発現しているヒト胚腎臓 293 (HEK293)の細胞から細胞膜を調製した。これらを、アッセイ緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、0.1%ゼラチン、pH 7.4)の中で希釈して、最大および最小の特異的結合の間に明らかな領域が得られるように細胞膜の最終濃度を提供した。

【0303】

実験方法

アッセイを、U底96ウェルポリプロピレンプレート中で行った。10 μLの[³H]-プラゾシン(0.3 nMの最終濃度)および10 μLの試験化合物(10倍の最終濃度)をそれぞれの試験ウェルに加えた。それぞれのアッセイプレートについて、10 μLのビーカー(アッセイ緩衝液中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)もしくは10 μLのBMY7378(10 μMの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、[³H]-プラゾシン結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、100 μLの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで96ウェルプレートのTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中で1時間予浸されたPEIコーティングのGF/Bろ過プレートの上でろ過した。250 μLの洗浄緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、pH 7.4)での5回洗浄を4で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥させ、次いで、Packardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-0(50 μL)をそれぞれのウェルに加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコールを用いて測定した。

【0304】

平均最大結合量から平均NSBを差し引くことにより、総特異的結合(B₀)を求めた。NSB値を、全ての他のウェルからの値からまた差し引いた。これらのデータは、B₀に対するパーセントとして表された。典型的には0.1 nMから10 μMの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線([³H]-プラゾシン結合の阻害)を測定した。データを4パラメータロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これをpIC50([³H]-プラゾシン結合の50%阻害を誘起する負の対数のモル濃度)として表した。結果を下の表2に示す。

【0305】

アドレナリン 1細胞膜の調製

遺伝子組換えヒトアドレナリン 1受容体を含有している細胞膜を、Euroscreenから得た。これらを、アッセイ緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、0.1%ゼラチン、pH 7.4)の中に希釈して、最大および最小の特異的結合の間に明らかな領域が得られるように細胞膜の最終濃度を提供した。

【0306】

実験方法

アッセイをU底96ウェルポリプロピレンプレートの中で実施した。10 μLの[¹⁻²⁵I]-ヨードシアノピンドロール(0.036 nMの最終濃度)および10 μLの試験化合物(10倍の最終濃度)を、それぞれの試験ウェルに加えた。それぞれのアッセイプレートについて、10 μLのビーカー(アッセイ緩衝液中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)もしくは10 μLのプロプラノロール(10 μMの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、[¹⁻²⁵I]-ヨードシアノピンドロール結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、100 μLの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで、96ウェルのプレートのTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中で1時間予浸されたPEIコーティングのGF/Bろ過プレートの上でろ過した。250 μLの洗浄緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、pH 7.4)での5回洗浄を4で実施して、非

結合放射能を除去した。プレートを乾燥させ、次いでPackardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-0(50 μ L)をそれぞれのウェルに加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコールを用いて測定した。

【0307】

平均最大結合から平均NSBを差し引くことにより総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他のウェルからの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 のパーセントとして表された。典型的には0.1 nMから10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線($[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合の阻害)を測定した。データを4パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを、 pIC_{50} ($[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合の50%阻害を誘起している負の対数のモル濃度)として表した。結果を下の表2に示す。

【0308】

ドーパミンD2

細胞膜の調製

遺伝子組換えヒトドーパミンサブタイプD2受容体を含有する細胞膜を、Perkin Elmerから得た。これらを、アッセイ緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、0.1%ゼラチン、pH 7.4)の中に希釈して、最大および最小の特異的結合の間に明らかな領域を与える細胞膜の最終濃度を提供した。

【0309】

実験方法

アッセイを、U底96ウェルポリプロピレンプレートの中で実施した。30 μ Lの $[^3\text{H}]$ -スピペロン(0.016 nMの最終濃度)および30 μ Lの試験化合物(10倍の最終濃度)をそれぞれの試験ウェルに加えた。それぞれのアッセイプレートについて、30 μ Lのビーカー(アッセイ緩衝液の中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)もしくは30 μ Lのハロペリドール(10 μ Mの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、 $[^3\text{H}]$ -スピペロン結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、300 μ Lの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで、96ウェルプレートTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中に1時間予浸されたPEIコーティングのGF/Bろ過プレートの上でろ過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、pH 7.4)での5回洗浄を4で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いでPackardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-0(50 μ L)をそれぞれのウェルに加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコールを用いて、測定した。

【0310】

平均最大結合から平均NSBを差し引くことにより、総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他のウェルからの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 のパーセントとして表された。典型的には0.1 nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線($[^3\text{H}]$ -スピペロン結合の阻害)を測定した。データを4パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを、 pIC_{50} ($[^3\text{H}]$ -スピペロン結合の50%阻害を誘起している負の対数のモル濃度)として表した。

実施例の化合物の代表的選択について得られた結果を下の表2に示す。

【0311】

作用開始アッセイ

ダンキンハートレー系モルモット(納入時200 gから300 g)を、指定の飼育会社より得た。モルモットを頸椎脱臼により屠殺して、気管を除去した。付着している結合組織を除去して、それぞれの気管を四つのリングに切断した。次いで、組織リングをアイソメ

10

20

30

40

50

トリックトランステューサーに取り付けた。組織を洗浄して、それぞれのリングに1 g の力を加えた。全ての実験において、ペアードカーブデザインを用いた。1 μ Mのメタコリンのプライミング量を組織に投与した。次いで、組織を洗浄し(3回、洗浄間隔1分)、1 gの静止張力を再び加えて、組織を1時間静置させて平衡化した。次いで、組織を1 μ Mのメタコリンで収縮させて、安定な応答が得られると、イソプレナリン(10⁻⁹ M ~ 10⁻⁵ M)に対する累積濃度応答曲線を構築した。次いで、組織を洗浄して(3回、洗浄間隔1分)、1時間静置した。静置期間の最後に、組織を1 μ Mのメタコリンで収縮させて、 $p[A]_{50}$ 濃度の試験化合物を加えた。組織が最大弛緩に達すると、 $30 \times p[A]_{50}$ 濃度の試験化合物を加えた。

【0312】

組織応答がプラトーに達すると、10 μ Mのソタロールを浴に加えて、弛緩が₂の仲介であったことを確認した。

それぞれの濃度のアゴニストにおいて生じた最大張力を測定する、ADInstruments chart4forwindowsソフトウェアを用いてデータを収集した。

【0313】

イソプレナリン累積濃度曲線のそれぞれの濃度について、メタコリンで誘導された収縮の%弛緩として応答を算出した。メタコリンで誘導された収縮の阻害パーセントに対して $10g_{10}$ [アゴニスト](M)の曲線をプロットした。次いで、これらのデータを非線形回帰曲線当てはめに当てはめた。それぞれの実験について、式:

【数1】

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha)[A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

の4パラメーターロジスティック方程式を用いてE/[A]曲線のデータを当てはめた。Eおよび[A]は、それぞれ、薬理学的作用(%弛緩)およびアゴニストの濃度である; 、
、 $[A]_{50}$ およびmは、それぞれ、漸近線、ベースライン、位置および勾配のパラメーターである。それぞれのイソプレナリン曲線の $p[A]_{50}$ およびIAを、この当てはめから測定して、組織が試験化合物について作用開始時間を生成するために実行可能であるかを決定した。

【0314】

試験化合物のそれぞれの $p[A]_{50}$ 濃度について、応答をメタコリンで誘導された収縮の%弛緩として算出した。結果を%弛緩対時間でプロットして、90%弛緩値に達するのに要した時間を算出して、記録した。

【0315】

$30 \times p[A]_{50}$ 濃度の添加は、個別の組織内で最大の化合物の作用の測定を可能にした。この故に、 $p[A]_{50}$ 濃度における最大の化合物作用の%を算出して、記録した。

実施例の化合物の代表的選択について得られた結果を下の表2に示す。

【0316】

ラットにおける薬物動態

適当な投与ビーカーを用いて、試験化合物の投与溶液を調製した。投与溶液中の化合物濃度を、アリコートを50 μ g / mlの名目濃度に希釈して、標準溶液およびこの濃度のQC標準液の2回注入により較正することにより、アッセイした。化合物を、三匹の250から350 gのラットの群に尾静脈の中にボーラス静脈投与した(およそ1 ml / kg)。経口投与では、2または3匹の動物の別個の群に強制経口投与した(3 ml / kg)。送達された投与量は、重量減少により概算した。投与前に動物を絶食させることは通常しなかつたが、必要であれば、この影響を検討した。

【0317】

血液サンプル(0.25 ml)を、尾静脈から1 mlの注射器の中に採取して、EDTA入り試験管に移して、サンプル採取後すぐに遠心分離(13000 rpmで5分間)して血漿を調製した後、-20で保存した。典型的な試料採取時刻は、2、4、8、15、30

10

20

30

40

50

0、60、120、180、240、300(分)、もしくは終末半減期が正確に記述できるまでであった。

【0318】

アナライト(複数を含む)の濃度を、定量的質量分光測定により血漿の中で測定した。標準および品質管理の原液を、メタノールの中で1mg/mlの濃度で調製した。段階希釈により作成された一定範囲の標準およびQCの原液を、対照ラットの血漿(50μl)に加えた。濃度の範囲は、ラット試料の中に存在するアナライトのレベルの範囲をカバーした。標準液、QC、および試料は、有機溶媒50μlおよびアナライトに密接に似るように選ばれた、内部標準物質を含有している有機溶媒100μlを用いる液体抽出を受けた。次いで、試料を、繰り返しの倒置により混合し、-20℃で少なくとも1時間保存して、3500rpmで遠心機の中で20分間遠心分離した。それぞれの試料のアリコート(120μl)を、LC-MSMSを用いる分析のために移した。試験試料の中に見い出された濃度の範囲をカバーしている標準および品質管理の試料は、名目濃度の25%以内であった。

【0319】

薬物動態学的データ分析は、WinNonlinを用いて達成された。標準的な非コンパートメント分析を用いて、Tmax、Cmax、Lambda z、t1/2 Lambda z、AUCall、AUCINF(観測値)、C1(観測値)、V_s(観測値)のようなパラメーターを評価した。

実施例の化合物の代表的選択について半減期について得られた結果を下の表2に示す。

【0320】

【表2】

表2

実施例番号	β2 pEC50	β2 Int Act	α1結合 pIC50	β1結合 pIC50	D2結合 pIC50
10	8.1	0.7			
12	8.1	0.8		5	5
13	7.2	0.5			
14	8.1	1		5	5
15	8.2	0.8	6.6	5	6.1
17	7.6	0.9	6.1		
18	8.3	0.7	6.1	5	5.6
19	7.9	0.8			
20	8	0.6	6.4	5	5.8
21	7.1	0.6			
22	8.1	0.8	5.9	5	5.3
24	7	0.9			
25	7.2	0.8			
26	7.8	0.6	5.5	6	5.9
27	7.5	0.6	6	5	5.5
28	8.5	0.6	5.9	6	6
29	8.2	0.8	5.9	5	6.6
31	7.7	0.9	6.6	5	5.3
32	8	0.5	6.2	5	6.1

表2の中の空の欄は、スクリーンの上でその実施例の活性について如何なる利用可能なデータがまだ無いことを指示していることを注意されたい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01) A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01) A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	11/08	(2006.01) A 6 1 P 11/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	417/12	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1 C 0 7 D 417/12

(31)優先権主張番号 0600515-1

(32)優先日 平成18年3月8日(2006.3.8)

(33)優先権主張国 スウェーデン(SE)

早期審査対象出願

前置審査

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ロジャー・ボナート

英国エルマーー 11・5アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アリス・フラハーティ

アイルランド、コーク、キャリガリン、エンズレイ 21番

(72)発明者 ギャリー・ペアロデュー

英国エルマーー 11・5アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 マイケル・ストックス

英国エルマーー 11・5アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

審査官 新留 素子

(56)参考文献 特表平11-512422 (JP, A)

J. Med. Chem., 2003年, Vol.46, No.15, pp.3210-3220

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/68

A61K 31/428

A61K 31/4439

A61K 31/454

A61K 45/00

A61P 11/00

A61P 11/02

A61P 11/06

A61P 11/08

A61P 43/00

C07D 417/12

CAplus(STN)
REGISTRY(STN)