

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5572157号
(P5572157)

(45) 発行日 平成26年8月13日(2014.8.13)

(24) 登録日 平成26年7月4日(2014.7.4)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30

請求項の数 18 (全 147 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515041 (P2011-515041)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月3日(2009.7.3)
 (65) 公表番号 特表2011-526251 (P2011-526251A)
 (43) 公表日 平成23年10月6日(2011.10.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2009/000923
 (87) 国際公開番号 W02010/000073
 (87) 国際公開日 平成22年1月7日(2010.1.7)
 審査請求日 平成24年7月2日(2012.7.2)
 (31) 優先権主張番号 61/133,887
 (32) 優先日 平成20年7月3日(2008.7.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511004612
 ニューラクソン, インコーポレーテッド
 カナダ国 エル5ケイ 1 ビー3 オンタ
 リオ州, ミシサガ, スイート 1001,
 スピークマン ドライブ 2395
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

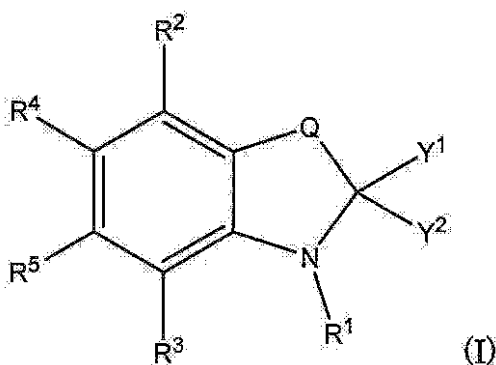
(54) 【発明の名称】 NOS阻害活性を有するベンゾオキサジン類、ベンゾチアジン類、および関係化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



[式中、

Qは-O-(CHR⁶)₁₋₃または-S-(CHR⁶)₁₋₃-であり；

R¹およびそれぞれのR⁶は、独立して、H、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキルまたは-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}であり；

R^{1A} および R^{1B} は、独立して、H、ヒドロキシ、ハロ、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、任意に置換された C_{1-4} アルクシクロアルキル、任意に置換された C_{1-4} アルカリール、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロアリール、任意に置換された C_{3-8} シクロアルキル、または任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリルであるか、または R^{1A} および R^{1B} は一緒に=Oを形成し；

R^{1C} および R^{1D} は、独立して、H、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、任意に置換された C_{1-4} アルクシクロアルキル、任意に置換された C_{1-4} アルカリール、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロアリール、任意に置換された C_{3-8} シクロアルキル、任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリル、もしくはホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、アラニニル、ロイシニル、フェニルアラニニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンシルホニル、ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2,-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニル、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルおよびトリメチルシリルからなる群から選択されるN-保護基であるか、または R^{1C} および R^{1D} は一緒に任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリルを形成し；

nは整数1~6であり；

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立して、H、hal、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、任意に置換された C_{1-6} アルカリール、任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシ、 $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$ 、または $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2B}$ 、または任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリルであり、

ここで、 $r2$ は整数0~2であり、 R^{2A} は任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、任意に置換された C_{1-4} アルカリール、任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリル、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシ、任意に置換された C_{1-4} チオアルカリール、任意に置換されたアリーロイル、任意に置換された C_{1-4} チオアルクヘテロシクリル、または置換されたアミノであり； R^{2B} は任意に置換された C_{1-4} アルカリール、任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリル、置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシ、任意に置換された C_{1-4} チオアルカリール、任意に置換されたアリーロイル、任意に置換された C_{1-4} チオアルクヘテロシクリル、または任意に置換されたアミノであり；

R^4 および R^5 のそれぞれは独立してH、hal、 $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$ 、または $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2B}$ であり；

ここで、 Y^1 および Y^2 はそれぞれHであるかまたは Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであるか、または Y^1 および Y^2 は独立してH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、任意に置換された C_{1-6} アルカリール、任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシ、または

10

20

30

40

50

任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリルであり；

ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうちのただ 1 つだけは $(CH_2)_{r_2}NHC(NH)R^{2A}$ または $(CH_2)_{r_2}NHC(S)NHR^{2B}$ であり；

ここで、アルキルの任意の置換基は、(1)1~6個の炭素原子のアルコキシ；(2)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル；(3)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(4)アミノ；(5)アリール；(6)アリールアルコキシ；(7)アリーロイル；(8)アジド；(9)カルボキサリデヒド(carboxaldehyde)；(10)3~8個の炭素原子のシクロアルキル；(11)hal；(12)ヘテロシクリル；(13)(複素環)オキシ；(14)(複素環)オイル；(15)ヒドロキシル；(16)N-保護アミノ；(17)ニトロ；(18)オキソ；(19)3~8個の炭素原子のスピロシクリル；(20)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ；(21)チオール；(22)-CO₂R^A(R^Aは、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；(23)-C(O)NR^BR^C(R^BおよびR^Cの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；(24)-SO₂R^D(R^Dは、(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；(25)-SO₂NR^ER^F(R^EおよびR^Fの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；および(26)-R^GR^H(R^GおよびR^Hの各々は、独立に、(a)水素；(b)N-保護基；(c)1~6個の炭素原子のアルキル；(d)2~6個の炭素原子のアルケニル；(e)2~6個の炭素原子のアルキニル；(f)アリール；(g)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)；(h)3~8個の炭素原子のシクロアルキル；および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)から選択され；

アリールおよびアリーロイルの任意の置換基は、(1)1~6個の炭素原子のアルカノイル；(2)1~6個の炭素原子のアルキル；(3)1~6個の炭素原子のアルコキシ；(4)アルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する)；(5)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル；(6)アルキルスルフィニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する)；(7)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(8)アルキルスルホニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する)；(9)アリール；(10)アミノ；(11)1~6個の炭素原子のアミノアルキル；(12)ヘテロアリール；(13)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)；(14)アリーロイル；(15)アジド；(16)1~6個の炭素原子のアジドアルキル；(17)カルボキサリデヒド；(18)(カルボキサリデヒド)アルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)；(19)3~8個の炭素原子のシクロアルキル；(20)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する)；(21)hal；(22)1~6個の炭素原子のハロアルキル；(23)ヘテロシクリル；(24)(ヘテロシクリル)オキシ；(25)(ヘテロシクリル)オイル；(26)ヒドロキシ；(27)1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル；(28)ニトロ；(29)1~6個の炭素原子のニトロアルキル；(30)N-保護アミノ；(31)N-保護アミノアルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)；(32)オキソ；(33)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ；(34)チオアルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する)；(35)-(CH₂)_qCO₂R^A(qは、0~4の整数であり、R^Aは、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；(36)-(CH₂)_qCONR^BR^C(qは、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cは、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から独立に選択される)；(37)-(CH₂)_qSO₂R^D(qは、0~4の整数であり、R^Dは、(a)アルキル、(b)アリール、および(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；(38)-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(qは、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される)；(39)-(CH₂)_qNR^GR^H(qは、0~4の整数であり、R^Gおよ

10

20

30

40

50

び R^H の各々は、独立に、(a)水素;(b)N-保護基;(c)1~6個の炭素原子のアルキル;(d)2~6個の炭素原子のアルケニル;(e)2~6個の炭素原子のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(h)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシから選択され

;

シクロアルキルの任意の置換基は、(1)1~6個の炭素原子のアルカノイル;(2)1~6個の炭素原子のアルキル;(3)1~6個の炭素原子のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(5)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル;(6)アルキルスルフィニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(7)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル;(8)アルキルスルホニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(9)アリール;(10)アミノ;(11)1~6個の炭素原子のアミノアルキル;(12)ヘテロアリール;(13)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(14)アローイル;(15)アジド;(16)1~6個の炭素原子のアジドアルキル;(17)カルボキサリド;(18)(カルボキサリド)アルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(19)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;(20)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する);(21)hal;(22)1~6個の炭素原子のハロアルキル;(23)ヘテロシクリル;(24)(ヘテロシクリル)オキシ;(25)(ヘテロシクリル)オイル;(26)ヒドロキシ;(27)1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル;(28)ニトロ;(29)1~6個の炭素原子のニトロアルキル;(30)N-保護アミノ;(31)N-保護アミノアルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(32)オキソ;(33)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ;(34)チオアルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$ (qは、0~4の整数であり、 R^A は、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$ (qは、0~4の整数であり、 R^B および R^C は、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から独立に選択される);(37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$ (qは、0~4の整数であり、 R^D は、(a)アルキル、(b)アリール、および(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$ (qは、0~4の整数であり、 R^E および R^F の各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$ (qは、0~4の整数であり、 R^G および R^H の各々は、独立に、(a)水素;(b)N-保護基;(c)1~6個の炭素原子のアルキル;(d)2~6個の炭素原子のアルケニル;(e)2~6個の炭素原子のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(h)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する)からなる群から選択され、ただし、2つの基は、カルボニル基またはスルホニル基を介して窒素原子に結合していない);(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシから選択され;ならびに

ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの任意の置換基は、(1)1~6個の炭素原子のアルカノイル;(2)1~6個の炭素原子のアルキル;(3)1~6個の炭素原子のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(5)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル;(6)アルキルスルフィニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(7)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル;(8)アルキルスルホニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立

10

20

30

40

50

に、1~6個の炭素原子を有する);(9)アリール;(10)アミノ;(11)1~6個の炭素原子のアミノアルキル;(12)ヘテロアリール;(13)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(14)アリーロイル;(15)アジド;(16)1~6個の炭素原子のアジドアルキル;(17)カルボキサリド;(18)(カルボキサリド)アルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(19)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;(20)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する);(21)ハロ;(22)1~6個の炭素原子のハロアルキル;(23)ヘテロシクリル;(24)(ヘテロシクリル)オキシ;(25)(ヘテロシクリル)オイル;(26)ヒドロキシ;(27)1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル;(28)ニトロ;(29)1~6個の炭素原子のニトロアルキル;(30)N-保護アミノ;(31)N-保護アミノアルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(32)オキソ;(33)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ;(34)チオアルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子を有する);(35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$ (qは、0~4の整数であり、 R^A は、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$ (qは、0~4の整数であり、 R^B および R^C は、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から独立に選択される);(37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$ (qは、0~4の整数であり、 R^D は、(a)アルキル、(b)アリール、および(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$ (qは、0~4の整数であり、 R^E および R^F の各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$ (qは、0~4の整数であり、 R^G および R^H の各々は、独立に、(a)水素;(b)N-保護基;(c)1~6個の炭素原子のアルキル;(d)2~6個の炭素原子のアルケニル;(e)2~6個の炭素原子のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する);(h)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を有する)からなる群から選択される);(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシから選択される]

10

20

を有する化合物またはその製薬上許容される塩。

30

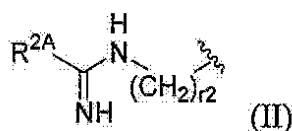
【請求項2】

Qは $O-(CHR^6)_{1-2}$ または $S-(CHR^6)_{1-2}$ であり; R^1 およびそれぞれの R^6 は、独立して、H、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-4} アルカリール、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、または任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 、 R^3 、 R^4 、または R^5 は式:

【化2】

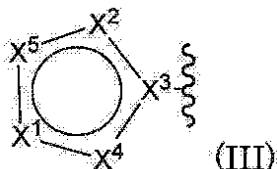


40

を有し、

R^{2A} は式:

【化 3】



を有し；かつ

X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 のそれぞれは独立してO、S、 NR^7 、N、または CR^8 から選択され；

X^3 はNまたはCから選択され；

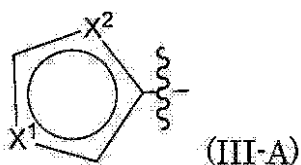
R^7 はH、または任意に置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^8 はH、hal、任意に置換された C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、または任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシであり、

ここで、 X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 の少なくとも1つは CR^8 でないか、

R^{2A} は式：

【化 4】



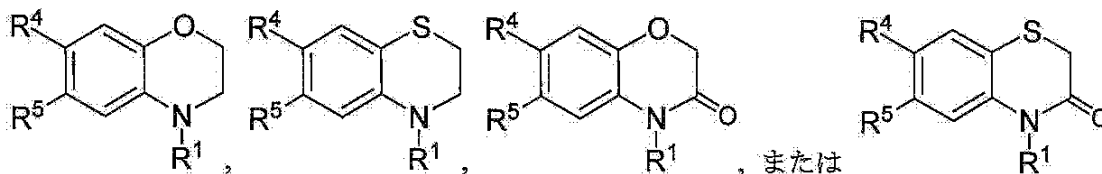
を有し；

X^1 および X^2 のそれぞれは独立してO、S、NH、N、またはCHから選択され；

ここで X^1 および X^2 の少なくとも1つはCHでない、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

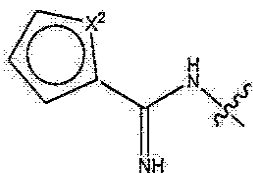
【請求項 4】

【化 5】



から選択される構造を有し、かつここで、 R^4 および R^5 の1つは次の構造：

【化 6】



を有し、ここで X^2 はOまたはSである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQはO- CHR^6 であるか、

Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQはS- CHR^6 であるか、

Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQはO- CHR^6 であるか、

Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQはS- CHR^6 であるか、

Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQはO- $(CHR^6)_2$ であるか、

Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQはS- $(CHR^6)_2$ であるか、

Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQはS- $(CHR^6)_2$ であるか、

Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQはO- $(CHR^6)_2$ であるか、

Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQはO- $(CHR^6)_3$ であるか、

10

20

30

40

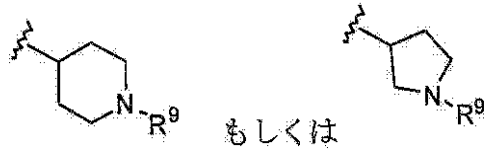
50

Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはS-(CHR⁶)₃であるか、
 Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはS-(CHR⁶)₃であるか、あるいは
 Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはO-(CHR⁶)₃である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が、(i)任意に置換されたC₁₋₆アルキル、または任意に置換されたアミノC₁₋₆アルキルであるか、(ii)任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、または

【化7】



10

(式中、R⁹はH、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、もしくは任意に置換されたC₁₋₄アルカールールである)であるか、あるいは

(iii)任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル(ここで前記ヘテロシクリルは5または6員の環状アミンであり、前記環状アミンがカルボン酸、C₁₋₆エステル、またはアミドで置換されている)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】

R¹が、(i)任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、もしくはアミノにより置換されたC₃₋₈シクロアルキル、(ii)-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}(式中、R^{1A}およびR^{1B}がそれぞれHであり、かつnが2または3であり、R^{1C}がHでありかつR^{1D}が-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂OH、または-CH₂CO₂Hであるか、R^{1C}およびR^{1D}は結合して、任意に置換されたピロリジニルまたは任意に置換されたピペリジニルを形成する)、あるいは(iii)-CH₂CH₂N(CH₃)₂または-CH₂CH₂NHCH₃である、請求項1および請求項3~6のいずれか1項に記載の化合物。

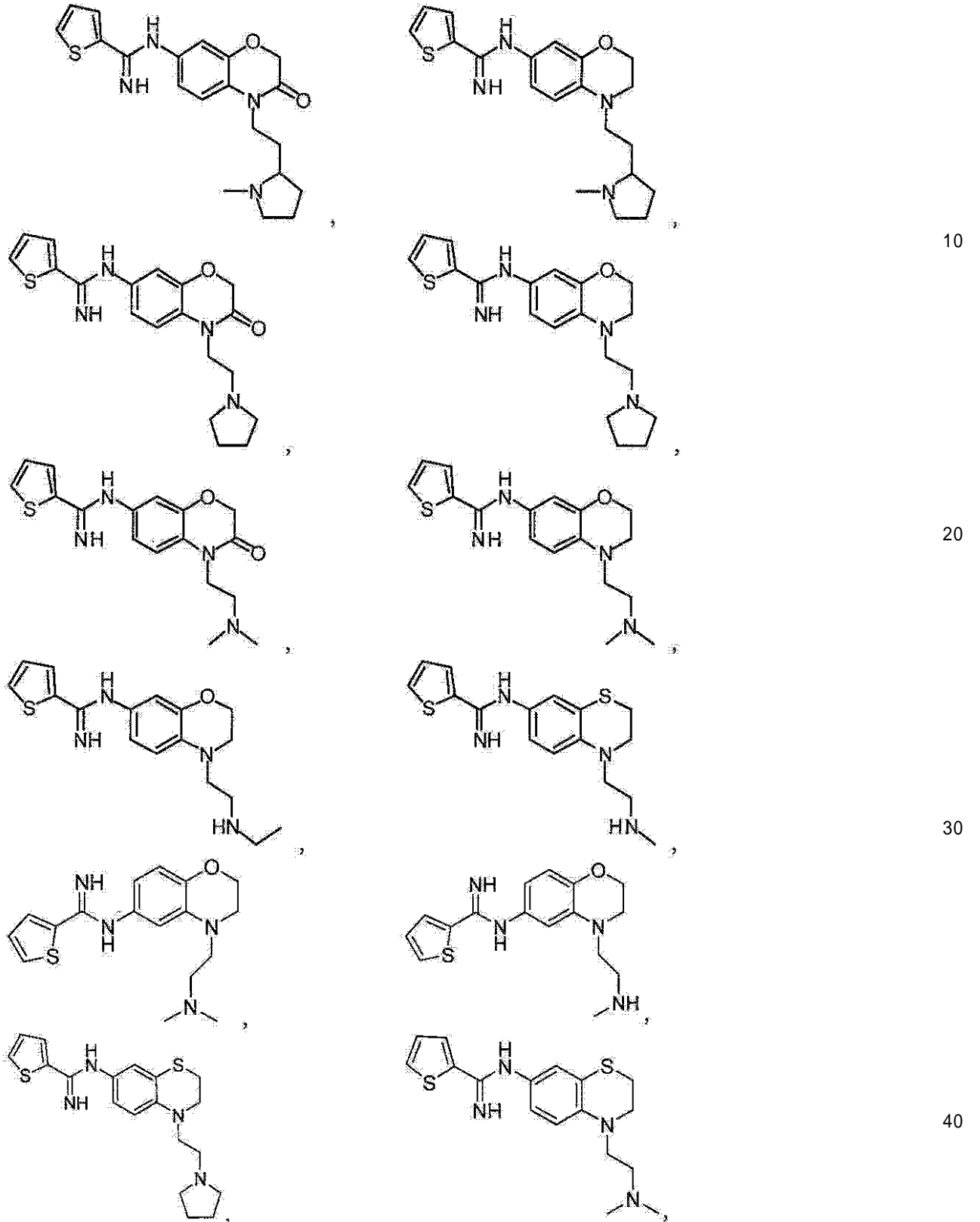
20

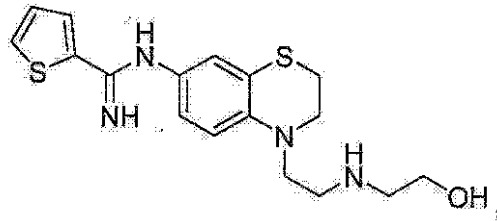
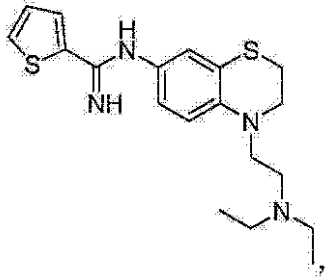
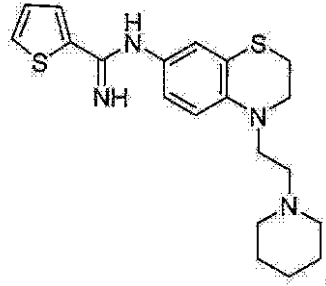
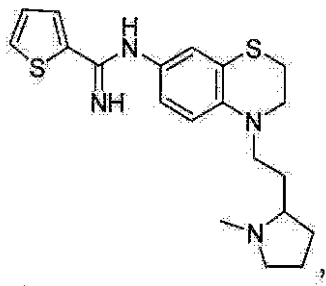
【請求項8】

R⁴またはR⁵の1つがHまたはFである、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

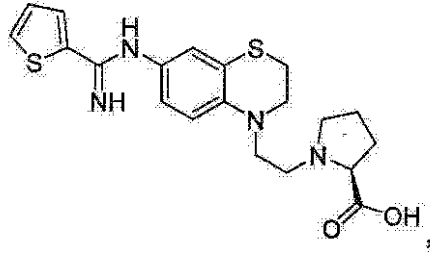
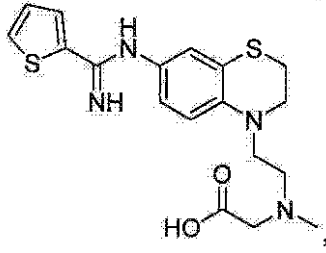
【請求項9】

【化 8】

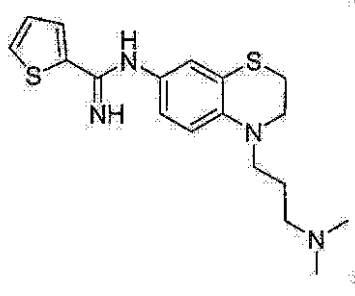
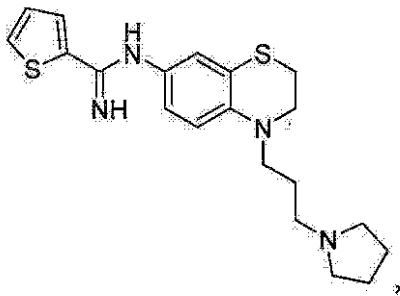
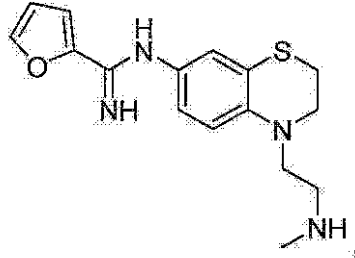
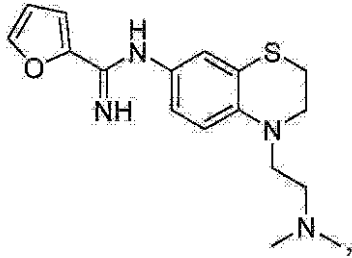




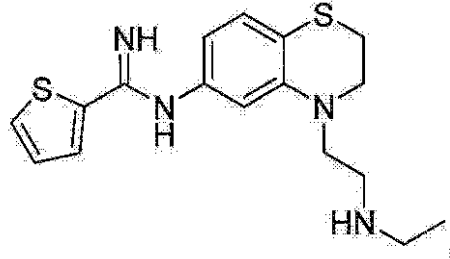
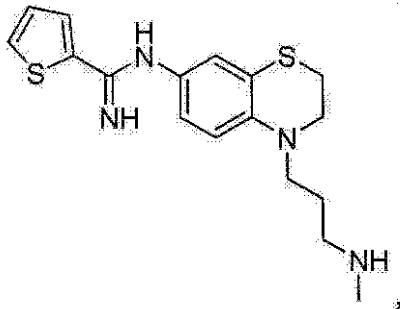
10



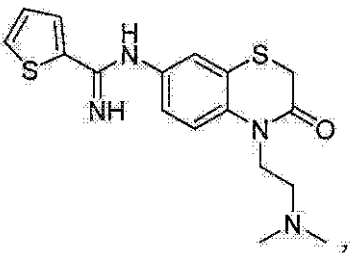
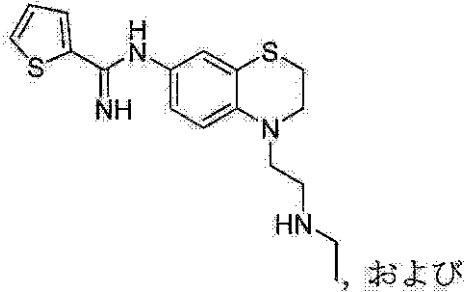
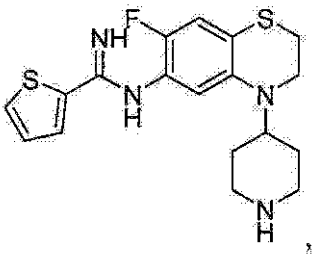
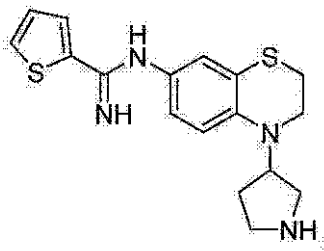
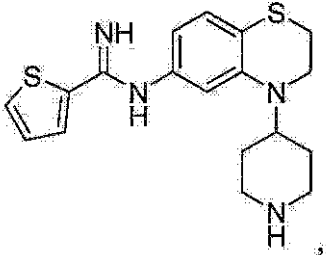
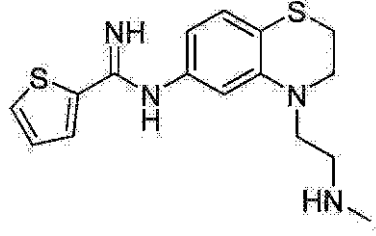
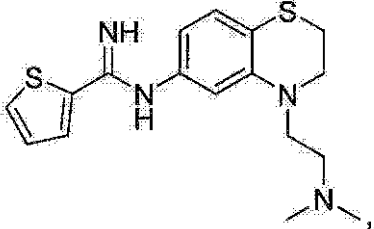
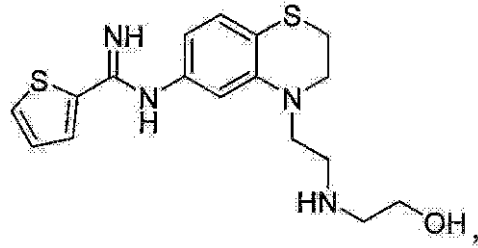
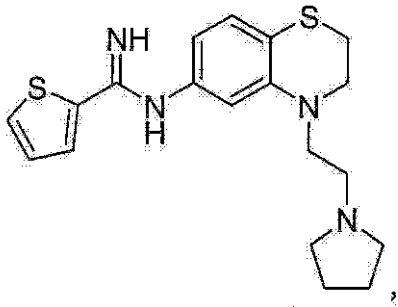
20



30



40



10

20

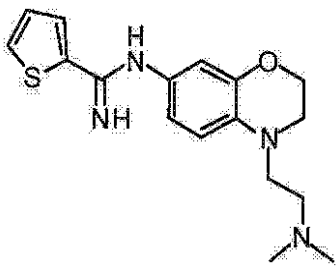
30

からなる群から選択される化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 10】

式：

【化 9】



40

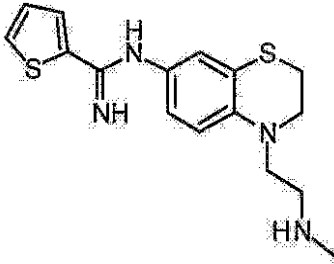
で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 11】

式：

50

【化10】



で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される賦形剤を含むものである医薬組成物。

【請求項13】

一酸化窒素シンターゼ (NOS) の作用により引き起こされる哺乳動物における症状を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の有効量を含むものである前記医薬組成物。

【請求項14】

前記症状が頭痛、中枢感作の根底をなす機構に伴う頭痛、神経因性疼痛、慢性炎症性疼痛、内臓疼痛、神経炎症、薬物誘発性痛覚過敏および/またはアロディニア、急性疼痛、慢性疼痛、中枢感作の成分を有する慢性疼痛、骨癌疼痛；化学物質依存症または嗜癖、CN S障害、神経変性疾患または神経傷害、心血管関連症状、あるいは消化器障害である、請求項13に記載の医薬組成物。

20

【請求項15】

前記頭痛が片頭痛頭痛（前兆を伴うまたは伴わない）、慢性緊張型頭痛（CTTH）、アロディニアを伴う片頭痛、薬物乱用頭痛、群発性頭痛、慢性頭痛、または変容性片頭痛であり、

前記慢性疼痛が神経因性疼痛、AIDS関連有痛性ニューロパチー、中枢性卒中後痛（CPSP）、糖尿病性ニューロパチー、化学療法誘発性神経因性疼痛またはバクリタキセル、シスプラチン、もしくはドキシソルピシンにより誘発される化学療法誘発性神経因性疼痛、帯状疱疹後神経痛、または三叉神経の神経痛であり、

30

前記慢性炎症性疼痛が骨関節炎、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、未分化脊椎関節症、または反応性関節炎から生じるものであり、

前記薬物誘発性痛覚過敏またはアロディニアがオピオイド誘発性痛覚過敏/アロディニアまたはトリプタン（5-HT_{1D/1B}アゴニスト）誘発性痛覚過敏もしくはアロディニアであり、

前記化学物質依存症または嗜癖が薬物嗜癖、コカイン嗜癖、ニコチン嗜癖、メタンフェタミン誘発性神経毒性、エタノール耐性、依存、もしくは離脱、またはモルヒネ/オピオイド誘発性耐性、依存、痛覚過敏、もしくは離脱であり、

前記CNS障害が癲癇、不安、うつ病、注意欠陥機能亢進障害（ADHD）、精神病、または認知症であり、

40

前記神経変性疾患または神経傷害が急性脊椎損傷、AIDS関連認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、神経毒性、または頭部外傷であり、

前記心血管関連症状が脳卒中、冠動脈バイパス移植（CABG）関連神経障害、低体温心停止（HCA）、卒中後痛、心原性ショック、再灌流傷害、または血管性認知症であり、あるいは

前記消化器障害が回腸造瘻術に関連する下痢、またはダンピング症候群である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

50

前記症状が脳卒中、再灌流傷害、神経変性、頭部外傷、CABG、アロディニアを伴う片頭痛、中枢性卒中後痛（CPSP）、またはモルヒネ/オピオイド誘導性痛覚過敏である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項17】

さらにオピオイド、抗うつ薬、抗てんかん薬、非ステロイド抗炎症性薬物（NSAID）、アセトアミノフェン、抗不整脈薬、GABA-Bアンタゴニスト、 α -2-アドレナリン受容体アゴニスト、セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニスト、グルタミン酸受容体アンタゴニスト、コレシストキニンBアンタゴニスト、サブスタンスPアンタゴニスト、抗炎症性化合物、DHP感受性L型カルシウムチャンネルアンタゴニスト、 α -1-コノトキシン感受性N型カルシウムチャンネルアンタゴニスト、P/Q型カルシウムチャンネルアンタゴニスト、アデノシンキナーゼアンタゴニスト、アデノシン受容体A₁アゴニスト、アデノシン受容体A_{2a}アンタゴニスト、アデノシン受容体A₃アゴニスト、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤、バニロイドVR1受容体アゴニスト、カンナビノイドCB1/CB2アゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、カニンニン酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネル遮断剤、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、K_{ATP}カリウムチャンネル開放剤、K_{v1.4}カリウムチャンネル開放剤、Ca²⁺-活性化カリウムチャンネル開放剤、SKカリウムチャンネル開放剤、BKカリウムチャンネル開放剤、IKカリウムチャンネル開放剤、KCNQ2/3カリウムチャンネル開放剤、ムスカリン性M3アンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2/M3部分アゴニスト/アンタゴニスト、抗酸化剤、抗精神病薬、ドーパミン受容体パーキンソン病薬、または脂肪酸アミド加水分解酵素（FAAH）阻害剤を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記オピオイドが、アルフェentanil、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロボキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメタドン、メブタジノール、メタドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロボキシフェン、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジン、またはトラマドールであり、

前記抗うつ薬が選択的セロトニン再取込み阻害剤、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、可逆的モノアミンオキシダーゼA型阻害剤、または三環系であり、前記選択的セロトニン再取込み阻害剤がシタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、またはセルトラリンであり、前記ノルエピネフリン再取込み阻害剤がアミトリプチリン、アトモキセチン、ブプロピオン、デスマチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、イミプラミンオキシド、トリミプラミン；アジナゾラム、アミルトリプチルイノキシド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチン、ブトリプチリン、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチン、チアナプチン、またはトモキセチンであり、前記デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤がデュロキセチン、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドン、ベンラファキシン、またはデスベンラファキシンであり、前記モノアミンオキシダーゼ阻害剤がアミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC（Draxis）、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、またはバノキセリンであり、前記可逆的モノアミンオキシダーゼA型阻害剤がバジナプリン、ペフロキサトン、プロファロミン、シモキサトン、またはクロルジリンであり、前記三環系がアミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、またはトリミプラミンであり、前記抗うつ薬がアジナゾラム、アラブ

10

20

30

40

50

ロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組み合わせ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ピベナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサソ、インダルピン、インデロキサジン、イブリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェブラミン、メジホキサミン、メタブラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシプラン、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネブラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチプチリン、シブトラミン、スルプチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ピロキサジン、ピクアリン、ジメリジン、またはゾメタピンであり、

10

前記抗てんかん薬がカルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、レチガビン、トピラメート、またはバルプロエートであり、

前記NSAIDがアセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルム酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン)であり、

20

30

前記セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストがエレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、ドニトリプタン、またはゾルミトリプタンであり、

前記N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニストまたはグルタミン酸受容体アンタゴニストが、アマンタジン；アプチガネル；ベソンプロジル；ブジピン；コナントキンG；デルセミン；デキサナピノール；デキストロメトルファン；デキストロプロボキシフェン；フェルバメート；フルオロフェルバメート；ガシクリジン；グリシン；イペノキサゾン；カイトセファリン；ケタミン；ケトベミドン；ラニセミン；リコスチネル；ミダホテル；メマンチン；D-メタドン；D-モルヒネ；ミルナシプラン；ネラメキサン；オルフェナドリン；レマセミド；スルファゾシン；FPL-12,495 (レマセミド代謝物)；トピラメート；(

40

R)- -アミノ-5-クロロ-1-(ホスホメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-プロパン酸；1-アミノシクロペンタン-カルボン酸；[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸； -アミノ-2-(2-ホスホエチル)-シクロヘキサプロパン酸； -アミノ-4-(ホスホメチル)-ベンゼン酢酸；(3E)-2-アミノ-4-(ホスホメチル)-3-ヘプテン酸；3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエチル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸；8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン5-オキシドの2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの塩；N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン；N'-[2-クロロ-5-(メ

50

チルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン ; 6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸 ; 7-クロロチオキヌレン酸 ; (3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸 ; (-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン ; 4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸 ; (2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[[フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸 ; (3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール ; 2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド ; 1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン ; [2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸 ; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-9-オール ; 2-ヒドロキシ-5-[[ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸 ; 1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール ; 1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン ; 2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン ; 3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン ; または3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミドであり、

10

前記抗炎症性化合物がアスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾロン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナム酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、パルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンであり、

20

前記抗精神病薬がプロマジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、チオリダジン、アセトフェナジン、メソリダジン、ドロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオチキセン、トリフルオベラジン、フルフェナジン、ピモジド、フルペンチキソール、メトトリメプラジン、ピボチアジン、セルチンドール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ハロペリドール、ジブラシドン、またはイロペリドンであり、あるいは

30

前記パーキンソン病薬がレボドパまたはプラミペキソールである、請求項17に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野は、ベンゾオキサジン類、ベンゾチアジン類、および関連する化合物、ならびにそれらの医療における使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

一酸化窒素(NO)は、血圧の制御を含めた正常な過程と病的過程の両方において、神経伝達において、ならびにマクロファージによる防御系において多様な役割を有する(Snyder, S. H. and Brecht, D. S., Scientific American, May; 266(5) 1992:68)。NOは、一酸化窒素シンターゼの3種のアイソフォーム(内皮細胞中の構成型(eNOS)、神経細胞中の構成型(nNOS)、およびマクロファージ細胞中に見出される誘導型(iNOS))によって合成される。これらの酵素は、L-アルギニンの5電子酸化を触媒し、NOおよびシトルリンを産生するホモ二量体タンパク質である。NOSアイソフォームの各々から産生されるNOの役割は、非常

50

に独特である。個々のNOSアイソフォーム、特にnNOSおよびiNOSの過剰刺激または過剰産生は、敗血症性ショック、関節炎(Boughton-Smith et al., IDrugs 1:321-334, 1998 and Cochrane et al., Med. Res. Rev. 16: 547-563, 1996)、糖尿病、虚血再灌流傷害、疼痛(Larson et al., Pain 86:103-111, 2000)、および様々な神経変性疾患を含めたいくつかの障害において役割を果たしており(Kerwinら、J.Med.Chem.38:4343、1995)、一方eNOS阻害は、白血球および血小板活性化の増強、高血圧およびアテローム発生の増加などの望ましくない作用をもたらす(Valance et al., Nature Rev. Drug Disc. 1:939, 2002)。

【 0 0 0 3 】

NOS阻害剤は、多くの障害において治療剤として使用される可能性を有する。しかし、生理的に重要な一酸化窒素シンターゼ機能の保存は、eNOSよりもnNOSまたはnNOSおよびiNOSを優先的に阻害するアイソフォーム選択的阻害剤を開発することが好ましいことを示唆する。とりわけ、特にnNOSまたはiNOSに対する選択的NOS阻害剤は、疼痛状態が末梢および/または中枢感作から生じる神経因性疼痛、慢性緊張型頭痛または変態型片頭痛のような慢性疼痛の治療用の候補薬である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 0 4 】

【非特許文献1】 Snyder, S. H. and Bretz, D. S., Scientific American, May; 266(5) 1992:68

【非特許文献2】 Boughton-Smith et al., IDrugs 1:321-334, 1998 and Cochrane et al., Med. Res. Rev. 16: 547-563, 1996

【非特許文献3】 Larson et al., Pain 86:103-111, 2000

【非特許文献4】 Kerwinら、J.Med.Chem.38:4343、1995

【非特許文献5】 Valance et al., Nature Rev. Drug Disc. 1:939, 2002

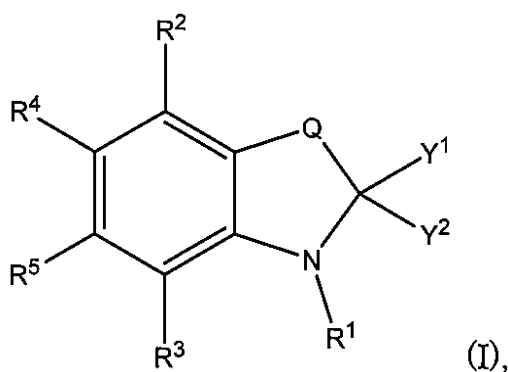
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

本発明は式：

【化1】



【 0 0 0 6 】

[式中、

QはO-(CHR⁶)₁₋₃またはS-(CHR⁶)₁₋₃であり；

R¹およびそれぞれのR⁶は、独立して、H、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキルまたは-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}であり；

R^{1A}およびR^{1B}は、独立して、H、ヒドロキシ、ハロ（例えば、フルオロ）、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロアール、任意に置換されたC₃₋₈シクロアル

10

20

30

40

50

キル、または任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルであるか、またはR^{1A}およびR^{1B}は一緒に=Oを形成し；

R^{1C}およびR^{1D}は、独立して、H、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロアリール、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、もしくはN-保護基であるか、またはR^{1C}およびR^{1D}は一緒に任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルもしくはN-保護基を形成し；

nは整数1~6であり；

R²およびR³のそれぞれは、独立して、H、hal、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₆アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}、または(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルであり、

ここで、r2は整数0~2であり、R^{2A}は任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄チオアルカリール、任意に置換されたアリーロイル、任意に置換されたC₁₋₄チオアルクヘテロシクリル、または任意に置換されたアミノであり；

R⁴およびR⁵のそれぞれは独立してH、hal、(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}、または(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}であり；

ここで、Y¹およびY²はそれぞれHであるかまたはY¹およびY²は一緒に=Oであるか、またはY¹およびY²は独立してH、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₆アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルであり；

ここで、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうちの一つだけは(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}または(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}である]

を有する化合物またはその製薬上許容される塩またはプロドラッグを特徴とする。

【0007】

いくつかの実施形態において、R¹およびR⁶の一つはHでない。

【0008】

いくつかの実施形態において、R⁶はHである。

【0009】

いくつかの実施形態において、R^{1C}およびR^{1D}は、独立して、H、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロアリール、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、もしくはN-保護基であるか、またはR^{1C}およびR^{1D}は一緒に任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルもしくはN-保護基を形成する。

【0010】

いくつかの実施形態において、Y¹およびY²はそれぞれHであるか、またはY¹およびY²は一緒に=Oであるか、またはY¹およびY²は独立してH、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₆アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルである。

【0011】

いくつかの実施形態において、R²、R³、R⁴、またはR⁵は式：

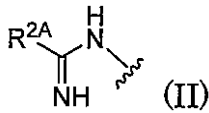
10

20

30

40

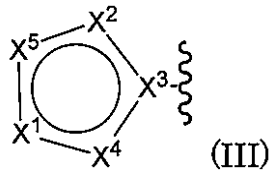
【化2】



【0012】

を有してもよい。さらなる実施形態において、 R^{2A} は式：

【化3】



10

【0013】

を有し；ここで

X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 のそれぞれは独立してO、S、 NR^7 、N、または CR^8 から選択され； X^3 はNまたはCから選択され；

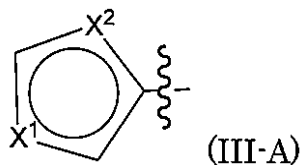
R^7 はH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、またはN-保護基であり；

R^8 はH、hal、任意に置換された C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、または任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシであり、

20

ここで、 X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 の少なくとも1つは CR^8 でない。特に、 R^{2A} は式：

【化4】



【0014】

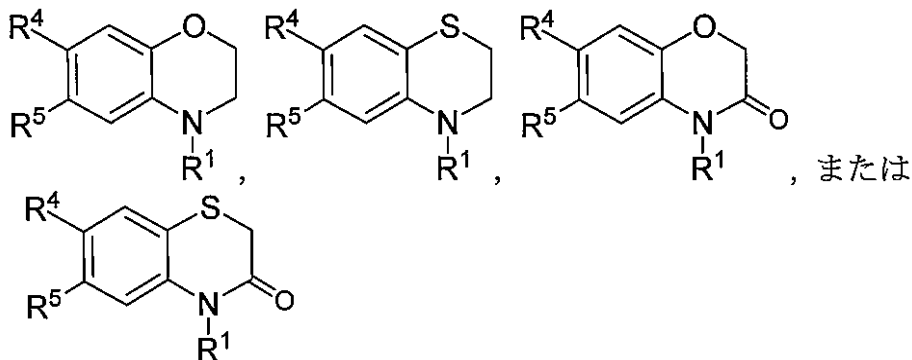
を有してもよく；ここで X^1 および X^2 のそれぞれは独立してO、S、NH、N、またはCHから選択され；ここで X^1 および X^2 の少なくとも1つはCHでない。ある特定の他の実施形態において、 X^1 はCHであり、そして X^2 はSである。さらに他の実施形態において、 X^1 はCHであり、そして X^2 はOである。

30

【0015】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、

【化5】

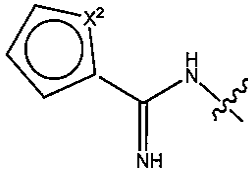


40

【0016】

から選択される構造を有し、ここで、 R^4 および R^5 の1つは次の構造：

【化6】



【0017】

を有し、かつここで X^2 はOまたはSである。

【0018】

いくつかの実施形態において、Qは $O-(CHR^6)_{1-2}$ または $S-(CHR^6)_{1-2}$ であり； R^1 およびそれぞれの R^6 は、独立して、H、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-4} アルカリール、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、または任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリルである。

10

【0019】

他の実施形態において、 Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQは $O-CHR^6$ 、 $O-(CHR^6)_2$ 、または $O-(CHR^6)_3$ であるか；または Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQは $O-CHR^6$ 、 $O-(CHR^6)_2$ 、または $O-(CHR^6)_3$ である。

【0020】

他の実施形態において、 Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQは $S-CHR^6$ 、 $S-(CHR^6)_2$ 、または $S-(CHR^6)_3$ であるか；または Y^1 および Y^2 は一緒に=Oであり、かつQは $S-CHR^6$ 、 $S-(CHR^6)_2$ 、または $S-(CHR^6)_3$ である。

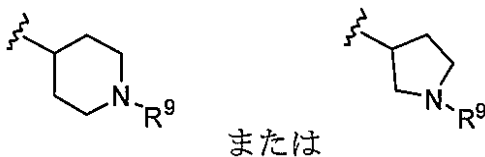
20

【0021】

いくつかの実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリル、任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、または $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ である。他の実施形態においては、 R^1 はアミノ C_{1-6} alkylである。さらなる他の実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_{1-4} アルクヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは5または6員の環状アミンである。特定の実施形態において、5員の環状アミンはカルボン酸、エステル（例えば、 C_{1-6} エステル）、またはアミドで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_{2-9} ヘテロシクリルである。他の実施形態において、ヘテロシクリルは、任意に置換されたピロリジニルまたは任意に置換されたピペリジニルであり、例えば、

30

【化7】



【0022】

であり、ここで R^9 はH、任意に置換された C_{1-6} アルキルまたはN-保護基である。特定の実施形態において R^9 はHである。他の実施形態において、 R^1 は $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ 。

40

【0023】

ある特定の実施形態において、 R^{1A} および R^{1B} はそれぞれHである。さらなる実施形態において、nは2または3である。他の実施形態において、 NR^{1C} はHであり、および NR^{1D} は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、または $-CH_2CO_2H$ である。さらに他の実施形態において、 R^1 は $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R^1 は $-CH_2CH_2NHCH_3$ である。

【0024】

ある特定の実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、 C_3-C_8 シクロアルキルは任意に置換されたアミノにより置換されている。

【0025】

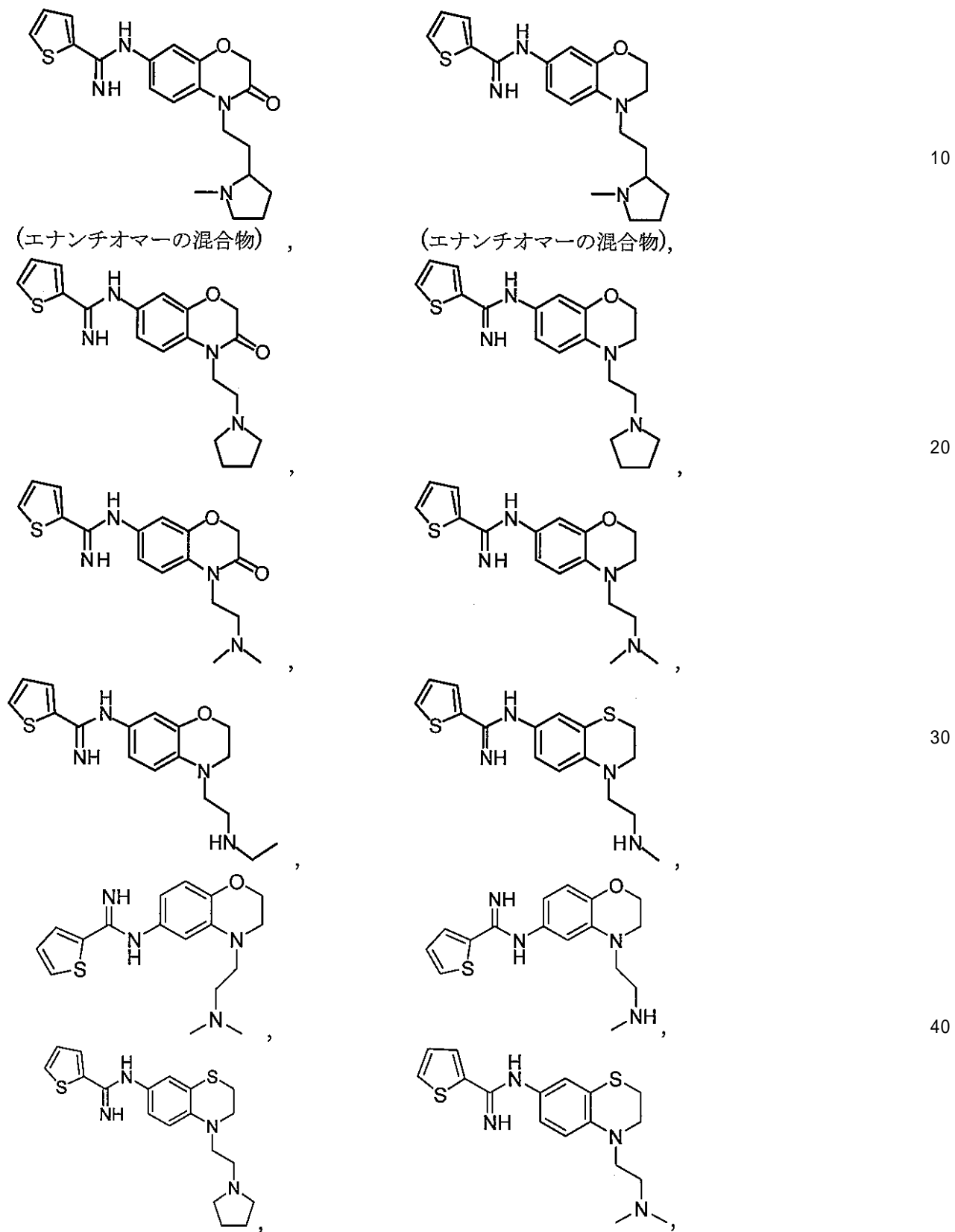
50

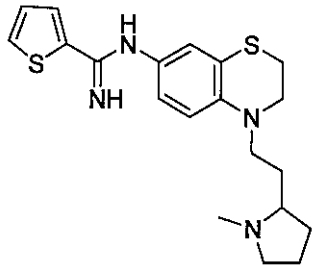
他の実施形態においては、R⁴またはR⁵の1つはHまたはFである。

【0026】

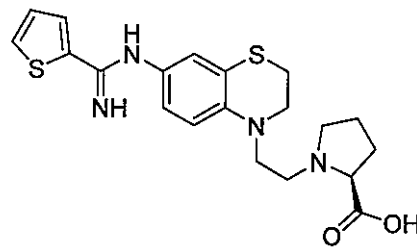
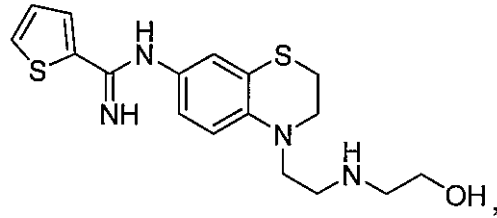
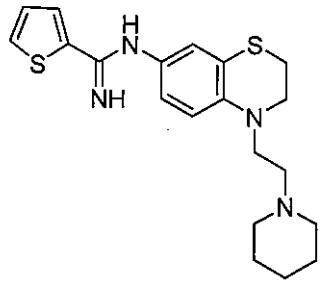
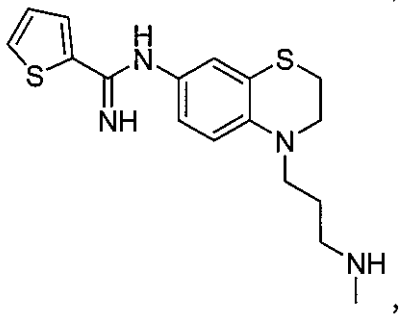
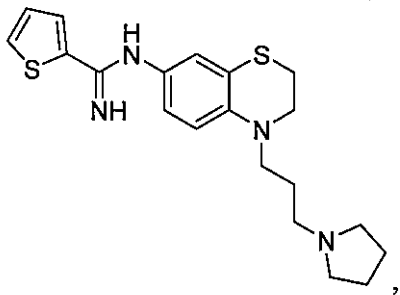
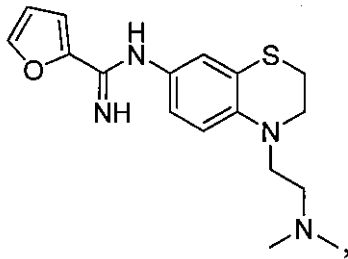
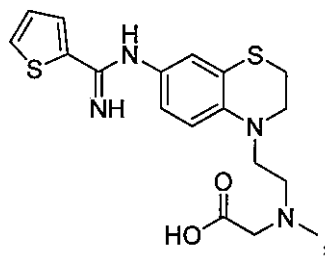
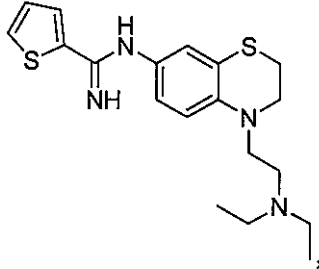
式(1)の具体的な好ましい化合物には次の化合物：

【化8】

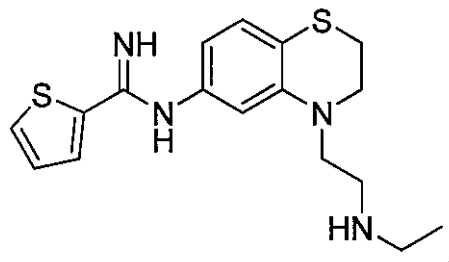
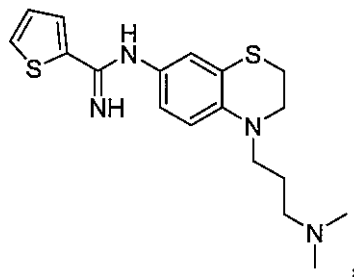
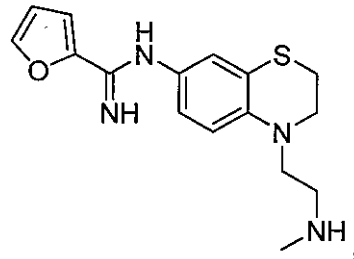




(エナンチオマーの混合物),



(-)-S-異性体,

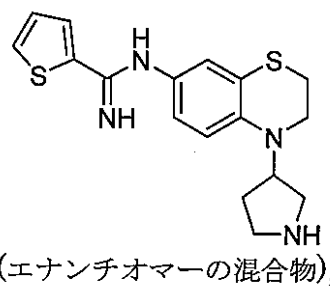
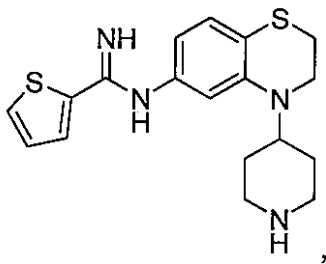
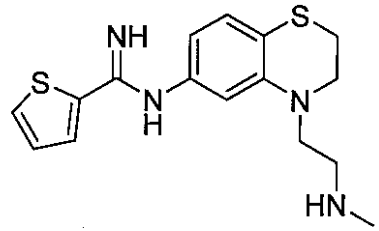
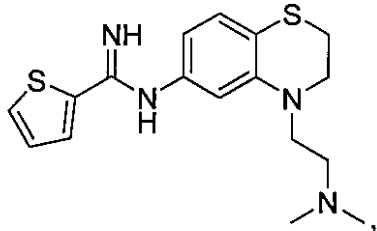
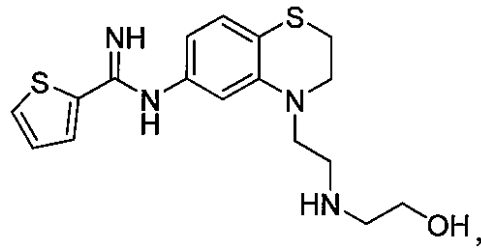
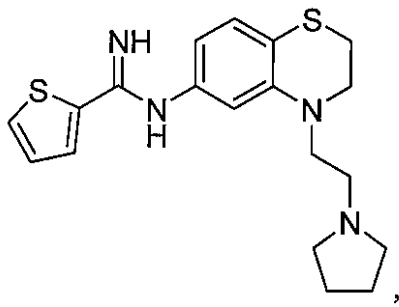


10

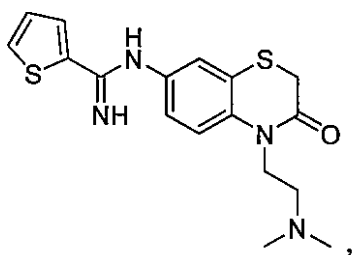
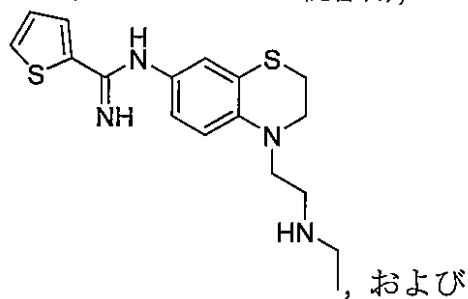
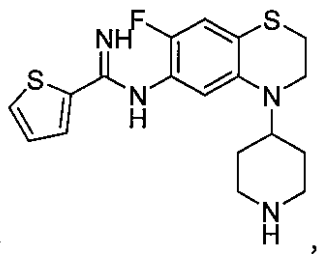
20

30

40



(エナンチオマーの混合物),



【0027】

またはその製薬上許容される塩、例えば、二塩酸塩が含まれる。

本発明はまた、式(1)の化合物、またはその製薬上許容される塩またはプロドラッグ、および製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物を特徴とする。

【0028】

好ましくは、本発明の化合物は神経細胞の一酸化窒素シンターゼ (nNOS) を、特に内皮の一酸化窒素シンターゼ (eNOS) または誘導型一酸化窒素シンターゼ (iNOS) またはそれらの両方以上に選択的に強く阻害する。

【0029】

好ましくは、本化合物に対して観察される IC_{50} または K_i 値は、nNOS については eNOS および / または iNOS に対してより少なくとも2倍低い。より好ましくは、 IC_{50} または K_i 値は少なくとも5、20、50、または100倍低い (すなわち、nNOS においてより効力がある)。一実施形態において、 IC_{50} または K_i 値は2倍 ~ 100倍低い。他の実施形態においては、eNOS における IC_{50} または K_i は $10 \mu M$ より高い。より好ましくは、eNOS の閾値レベルはヒト血管組織

10

20

30

40

50

の直接的eNOS介在性狭窄を回避するために必要とされるので、eNOS IC₅₀は20 μMより高く、最も好ましくはeNOS IC₅₀またはK_iは30 μMより高い。

【0030】

本発明の他の実施形態において、iNOSおよびnNOSのIC₅₀またはK_iはeNOSより2~100倍以上低い。最も好ましくは、nNOSまたはiNOSのIC₅₀またはK_iは少なくとも20、50、または100倍低い。他の実施形態において、本発明の化合物は選択的なnNOS阻害剤である。

【0031】

本発明はさらに、一酸化窒素シンターゼ(NOS)(例えば、nNOS)の作用により誘発される哺乳動物(例えば、ヒト)の症状を治療または予防する方法であって、本発明の化合物の有効量を哺乳動物に投与するステップを含む前記方法を特徴とする。かかる症状の例には、頭痛(例えば、片頭痛(前兆を伴うかもしくはは伴わない)、慢性緊張型頭痛(CTTH)、アロディニアを伴う片頭痛、薬物乱用頭痛、群発性頭痛、慢性頭痛、または変態片頭痛);神経因性疼痛(AIDS関連有痛性ニューロパチー、中枢性卒中後痛(CPSP)、糖尿病性ニューロパチー、化学療法誘発性神経因性疼痛(例えば、パクリタキセル、シスプラチン、ドキシソルピシンなど)、帯状疱疹後神経痛、または三叉神経痛)、慢性炎症性疼痛(例えば、骨関節炎、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、未分化脊椎関節症、または反応性関節炎から生じる疼痛);内臓痛;神経炎症;薬物誘発性痛覚過敏および/またはアロディニア(例えば、オピオイド誘発性痛覚過敏/アロディニアまたはトリプタン(5-HT_{1D/1B}アゴニスト)誘発性痛覚過敏またはアロディニア);急性疼痛(任意にオピオイド治療との組合わせて);慢性疼痛;骨癌疼痛;薬物依存または嗜癖(例えば、薬物嗜癖;コカイン嗜癖;ニコチン嗜癖;メタンフェタミン誘発性神経毒性;エタノール耐性、依存、または離脱;またはモルヒネ/オピオイド誘発性耐性、依存、痛覚過敏、または離脱);CNS障害(例えば、癩癩、不安、うつ病(単独または組合わせて)、注意欠陥機能亢進障害(ADHD)、精神病、または認知症);神経変性疾患または神経傷害(例えば、急性脊椎損傷、AIDS関連認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、神経毒性、または頭部外傷);心血管関連症状(例えば、脳卒中、冠動脈バイパス移植(CABG)関連神経障害、低体温心停止(HCA)、卒中後痛、心原性ショック、再灌流傷害、または血管性認知症);または消化器障害(例えば、回腸造瘻術に関連する下痢またはダンピング症候群)が含まれる。

【0032】

他の実施形態においては、本発明の化合物を中枢感作による慢性疼痛を治療するために用いることができる。他の実施形態において、中枢感作の構成成分による疼痛は神経因性疼痛である。他の実施形態において、神経因性疼痛は帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、中枢神経(視床)疼痛、卒中後疼痛、HIV関連疼痛、幻肢疼痛、外傷または神経傷害から生じる神経因性疼痛、および化学療法誘発性ニューロパチーから選択される。

【0033】

他の実施形態においては、本発明の化合物を慢性炎症性疼痛を治療するために用いることができる。他の実施形態においては、慢性炎症性疼痛は強直性脊椎炎、反応性関節炎(ライター症候)、乾癬性関節炎、未分化脊椎関節症、慢性関節リウマチ、および骨関節炎に関する。

【0034】

他の実施形態においては、本発明の化合物を、中枢感作の根底をなす機構による頭痛を治療するために用いることができる。他の実施形態において、頭痛は片頭痛、慢性緊張型頭痛(CTTH)、群発性頭痛、変態片頭痛、および薬物乱用頭痛から選択される。

【0035】

さらに他の実施形態は、間質性膀胱炎の治療またはオピエート離脱または片頭痛予防を治療するための本発明の化合物の使用を含む。

【0036】

本発明の化合物はまた、上記の状態の1つの予防または治療のために、1種または複数の他の治療剤と組み合わせて使用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物と組み合わせる有用な例示的な薬剤には、オピオイド、抗うつ剤、抗てんかん剤、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、抗不整脈剤、GABA-Bアンタゴニスト、 α -2-アドレナリン受容体アゴニスト、セロトニン $5HT_{1B/1D}$ アゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニスト、コレシストキニンBアンタゴニスト、サブスタンスPアンタゴニスト(NK1)、抗炎症性化合物、DHP感受性L型カルシウムチャネルアンタゴニスト、 α -コノトキシン感受性N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、P/Q型カルシウムチャネルアンタゴニスト、アデノシンキナーゼアンタゴニスト、アデノシン受容体 A_1 アゴニスト、アデノシン受容体 A_{2a} アンタゴニスト、アデノシン受容体 A_3 アゴニスト、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤、バニロイドVR1受容体アゴニスト、カンナビノイドCB1/CB2アゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、カイニン酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断剤(例えば、神経因性疼痛のためのNav1.8遮断剤)、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、 K_{ATP} カリウムチャネル、 $K_{v1.4}$ カリウムチャネル、 Ca^{2+} 活性化カリウムチャネル、SKカリウムチャネル、BKカリウムチャネル、IKカリウムチャネル、またはKCNQ2/3カリウムチャネル開放剤、ムスカリン性M3アンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2/M3部分アゴニスト/アンタゴニスト、および抗酸化剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせる有用な治療剤の具体例を表1に一覧表示する。他の分類には、CB1/CB2アゴニスト、例えば、デキサナビノール(HU-211)、脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤、P2Xプリン作動性遮断剤、およびNGFアンタゴニストが挙げられる。

10

20

【 0 0 3 8 】

【表1】

表1 本発明の化合物と組み合わせて有用な治療剤

分類	例
オピオイド	アルフェンタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、コデイン、デキストロモラミド、デキストロプロボキシフェン、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、レボルファノール、レボメタドン、メタドン、メプタジノール、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジン、またはトラマドール
抗うつ剤(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)	アラプロクラート、シタロプラム、クロミプラミン、エスシタロプラム、フェモキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、またはジメリジン
抗うつ剤(ノルエピネフリン再取り込み阻害剤)	アジナゾラム、アミルトリプチルイノキシド(amiltriptylinoxide)、アミネブチン、アモキサピン、アトモキセチン、ブプロピオン、ブトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン(デスメチルアミトリプチリン)、デメキシブチリン、ドチエピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンオキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、マプロチリン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロリプラミン(norclolipramine)、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチン、またはチアネブチン、トモキセチン、トリミプラミンまたはピロキサジン
抗うつ剤(デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取り込み阻害剤)	デュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピン、ネファゾドン、ベンラファキシン、またはデスベンラファキシン
抗うつ剤(モノアミン酸化酵素阻害剤)	アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC(Draxis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、またはパノキセリン
抗うつ剤(可逆的モノアミン酸化酵素A阻害剤)	バジナプリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトン、またはクロルジリン
抗うつ剤(三環系)	アミトリプチリン、アモキサピン、ブリアプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドキセピン、イミプラミン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、オピプラモール、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、またはトリミプラミン
抗うつ剤(その他)	アジナゾラム、アラプロクラート、アミネブチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ピペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガピン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサソ、インダルピン、インデロキサジ

10

20

30

40

分類	例
	ン、イブリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェブラミン、メジホキサミン、メタブラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネブラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサプロザン、ピナゼパム、ピルリンドン、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチプチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィンパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ピロキサジン、ビクアリン、ジメリジン、またはゾメタピン
抗てんかん剤	カルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、プレガバリン、レチガビン、トピラメート、またはバルプロエート
非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)	アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルム酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン
5HT _{1B/1D} アゴニスト	エレクトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、アルモトリプタン、ドニトリプタン、またはゾルミトリプタン
抗炎症性化合物	アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナム酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン

10

20

30

40

分類	例
<p>N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニストおよび他のグルタミン酸受容体アンタゴニスト(例えば、AMP A/カイナイト(GluR5)、MGluR、およびiGluR)(Medical Research Reviews, 2007;27(2):239~278およびBasic & Clinical Pharmacol.Toxicol.2005、97:202~213)</p>	<p>アマンタジン、アプチガネル、ベソンプロジル(besonprodil)、ブジピン、コナントキンG、デルセミン、デキサナピノール、デキストロメトルフアン、デキストロプロボキシフェン、フェルバマート、フルオロフェルバメート、ガシクリジン、グリシン、イペノキサゾン、カイトセフェリン、ケタミン、ケトベミドン、ラニセミン、リコステネル、ミダホテル、メマンチン、D-メタドン、D-モルヒネ、ミルナシプラシ、ネラメキサシ、オルフェナドリン、レマセミド、スルファゾシン(sulfazocine)、FPL-12,495(ラセמיד(racemide)代謝物)、トピラメート、(αR)-α-アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-プロパン酸、1-アミノシクロペンタン-カルボン酸、[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸、α-アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサンプロパン酸、α-アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸、(3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸、3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエチニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸、2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムを有する8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン5-酸化物塩、N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン、N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン、6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸、7-クロロチオキヌレン酸、(3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸、(-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン、4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸、(2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[[[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸、(3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール、2-[[[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド、1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[[[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン、[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸、(2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[[[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-9-オール、2-ヒドロキシ-5-[[[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸、1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[[[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール、1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン、2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン、3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン、エフェンプロジル(efenprodil)、CP101606、Ro256981、または3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミド</p>

10

20

30

40

【0039】

疼痛の治療に有用な他の化合物は、WO/2003/034900および米国特許第20030082225号公報に記載されている。これらは本明細書中に参照として援用されている。

【0040】

nNOS阻害剤と組み合わせたNMDAアンタゴニストは、炎症性および神経因性疼痛、外傷性脳損傷、ならびにパーキンソン病などの状態の治療において特に有用であることがある(Drug Discovery Today 7(7):403-406, 2002参照)。

【0041】

本発明の化合物はまた、FAAH阻害剤と組み合わせて用いることができる。このような阻

50

害剤については、J. Med. Chem. 49:4650-4656, 2006; Neuropharmacology 50:814-823, 2006; Current Opinion in Chemical Biology 7:469-475, 2003; および Pain 109:319-327, 2004に記載されている。これらは本明細書中に参照として援用されている。

【0042】

不斉中心またはキラル中心が、本発明の化合物のいずれかにおいて存在することがある。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を企図する。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に、またはエナンチオマー化合物の混合物の調製、それに続く当業者には周知の分割によって調製される。これらの分割の方法は、(1)(+/-)と称されるエナンチオマーのラセミ混合物のキラル助剤への結合、光学的に純粋な生成物の助剤からの再結晶またはクロマトグラフィーおよび遊離による、このように得られたジアステレオマーの分離、または(2)キラルクロマトグラフィーカラム上での光学エナンチオマーの混合物の直接の分離によって例示される。代わりに、キラル化合物は、1種のエナチオマーの調製を他のエナチオマーよりも支持する不斉合成によって調製することができる。代わりに、キラル基またはキラル中心が中間体または最終生成物中に保持されているキラルプール合成(鏡像異性的に純粋な構造単位から出発する)を使用することができる。エナンチオマーは、本明細書においてキラル原子の周りの置換基の立体配置によって、記号「R」または「S」で示される。代わりに、エナンチオマーは、エナンチオマーの溶液が各々偏光面を時計回りまたは反時計回りに回転するかによって、(+)または(-)として示される。別の場合には、ジアステレオマー異性体(シスおよびトランス異性体など)は、カラムクロマトグラフィー、キラルクロマトグラフィーまたは再結晶によって分離することができる。いくつかの場合には、誘導体化することによって、これら混合物の分離を改善することができる。

【0043】

幾何異性体もまた、本発明の化合物において存在することがある。本発明は、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置からもたらされる様々な幾何異性体およびこれらの混合物を企図し、このような異性体をZまたはE立体配置の幾何異性体と称する。互変異性型が可能である構造について、1つの互変異性型を説明することは、別段の指定がない限り、両方を説明することと等しいこともまた理解される。例えば、式-C(=NR^Q)NHR^Tおよび-C(NHR^Q)=NR^T(式中、R^TおよびR^Qは異なる)のアミジン構造は、同等の互変異性構造であり、1種の説明は本質的に他方を含む。

【0044】

本発明の化合物上の置換基および置換パターンは、化学的に安定的で、容易に利用可能な出発物質から当技術分野で公知の技術ならびに下記に記載の方法によって容易に合成することができる化合物を提供するために当業者が選択することができることが理解される。置換基自体が、複数の基で置換されている場合、これらの複数の基は、安定的な構造がもたらされる限りは、同一の炭素上または異なる炭素上にあってもよいことが理解される。

【0045】

他の特徴および利点は、以下の説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【0046】

定義

「アシル」または「アルカノイル」という用語は、本明細書において互換的に使用されるが、本明細書に記載されているようなカルボニル基を介して親分子基に結合している本明細書に記載されているようなアルキル基または水素を表し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイルなどによって例示される。例示的な非置換アシル基は、2~7個の炭素を含む。

【0047】

「C_{x-y}アルカリール」という用語は、本明細書で使用する場合、式-RR'(式中、Rは、x~y個の炭素のアルキレン基であり、R'は、本明細書において定義されているアリール基である)の化学置換基を表す。同様に、「C_{x-y}アルクヘテロアリール」という用語は、式

10

20

30

40

50

-RR' (式中、Rは、x~y個の炭素のアルキレン基であり、R'は、本明細書において定義されているヘテロアリール基である)の化学置換基を意味する。接頭辞「アルク-」が前に付く他の基は、同様な方法で定義される。例示的な非置換アルカリール基は、7~16個の炭素のアルカリール基である。

【0048】

「アルクシクロアルキル(alkycycloalkyl)」という用語は、アルキレン基を介して親分子基に結合しているシクロアルキル基を表す。

【0049】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含有する2~6個の炭素の一価の直鎖または分岐鎖基を表し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどにより例示される。

10

【0050】

「アルクヘテロシクリル」という用語は、アルキレン基を介して親分子基に結合している複素環基を表す。例示的な非置換アルクヘテロシクリル基は、2~14個の炭素のアルクヘテロシクリル基である。

【0051】

「アルコキシ」という用語は、別段の指定がない限り、式-OR(Rは、1~6個の炭素のアルキル基である)の化学置換基を表す。

【0052】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されているアルキル基を表す。例示的な非置換アルコキシアルキル基は、2~12個の炭素を含む。

20

【0053】

「アルキル」および接頭辞「アルク-」という用語は、本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、1~6個の炭素の直鎖および分岐鎖両方の飽和基を含む。アルキル基は、メチル、エチル、n-およびiso-プロピル、n-、sec-、iso-およびtert-ブチル、ネオペンチルなどにより例示され、(1)1~6個の炭素原子のアルコキシ;(2)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル;(3)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル;(4)アミノ;(5)アリール;(6)アリールアルコキシ;(7)アリーロイル;(8)アジド;(9)カルボキサリド;(10)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;(11)ハロ;(12)ヘテロシクリル;(13)(複素環)オキシ;(14)(複素環)オイル;(15)ヒドロキシル;(16)N-保護アミノ;(17)ニトロ;(18)オキソ;(19)3~8個の炭素原子のスピロシクリル;(20)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ;(21)チオール;(22)-CO₂R^A(R^Aは、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される);(23)-C(O)NR^BR^C(R^BおよびR^Cの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される);(24)-SO₂R^D(R^Dは、(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される);(25)-SO₂NR^ER^F(R^EおよびR^Fの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される);および(26)-NR^GR^H(R^GおよびR^Hの各々は、独立に、(a)水素;(b)N-保護基;(c)1~6個の炭素原子のアルキル;(d)2~6個の炭素原子のアルケニル;(e)2~6個の炭素原子のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である);(h)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1~10個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択され、一実施形態では、2個の基は、カルボニル基またはスルホニル基を介して窒素原子に結合していない)からなる群から独立に選択される、1個、2個、3個の、または2個以上の炭素のアルキル基の場合は、4個の置換基で任意により置換されている場合がある。

30

40

【0054】

50

「アルキレン」という用語は、本明細書で使用する場合、2個の水素原子の除去によって直鎖または分岐鎖飽和炭化水素から由来する二価の飽和炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレンなどにより例示される。

【0055】

「アルキルスルフィニル」という用語は、本明細書で使用する場合、-S(O)-基を介して親分子基に結合しているアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルフィニル基は、1~6個の炭素のアルキルスルフィニル基である。

【0056】

「アルキルスルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、-SO₂-基を介して親分子基に結合しているアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルホニル基は、1~6個の炭素のアルキルスルホニル基である。

10

【0057】

「アルキルスルフィニルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アルキルスルフィニル基で置換されている本明細書に記載されているようなアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルフィニルアルキル基は、2~12個の炭素のアルキルスルフィニルアルキル基である。

【0058】

「アルキルスルホニルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アルキルスルホニル基で置換されている本明細書に記載されているようなアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルホニルアルキル基は、2~12個の炭素のアルキルスルホニルアルキル基である。

20

【0059】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素-炭素三重結合を含有する2~6個の炭素原子の一価の直鎖または分岐鎖基を表し、エチニル、1-プロピニルなどにより例示される。

【0060】

「アミジン」という用語は、本明細書で使用する場合、-C(=NH)NH₂基を表す。

【0061】

本明細書で使用する用語「アミノ」は、-NH₂、-NHR^{N1}、または-N(R^{N1})₂を表し、ここでそれぞれのR^{N1}は、独立して、H、OH、NO₂、NH₂、NR^{N2}₂、SO₂OR^{N2}、SO₂R^{N2}、SOR^{N2}、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロアリール、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、もしくはN-保護基であるか、または2つのR^{N1}が結合して任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、もしくはN-保護基を形成し、ここでそれぞれのR^{N2}は、独立して、H、任意に置換されたアルキル基、または任意に置換されたアリール基である。好ましい実施形態において、アミノは-NH₂、または-NHR^{N1}であり、ここでそれぞれのR^{N1}は、独立して、OH、NO₂、NH₂、NR^{N2}₂、SO₂OR^{N2}、SO₂R^{N2}、SOR^{N2}、任意に置換されたアルキル基、または任意に置換されたアリール基であり、そしてそれぞれのR^{N2}はH、任意に置換されたアルキル基、または任意に置換されたアリール基であ

30

40

ってもよい。

「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アミノ基で置換されている本明細書に記載されているようなアルキル基を表す。

【0062】

「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、1個または2個の芳香環を有する単環式または二環式炭素環系を表し、フェニル、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、インデニルなどにより例示され、(1)1~6個の炭素原子のアルカノイル;(2)1~6個の炭素原子のアルキル;(3)1~6個の炭素原子のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である);(5)1~6個の炭素原子のアルキル

50

スルフィニル; (6) アルキルスルフィニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である); (7) 1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル; (8) アルキルスルホニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である); (9) アリール; (10) アミノ; (11) 1~6個の炭素原子のアミノアルキル; (12) ヘテロアリール; (13) アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である); (14) アリーロイル; (15) アジド; (16) 1~6個の炭素原子のアジドアルキル; (17) カルボキシルデヒド(carboxaldehyde); (18) (カルボキシアルデヒド)アルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である); (19) 3~8個の炭素原子のシクロアルキル; (20) アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1~10個の炭素原子のアルキレン基である); (21) hal; (22) 1~6個の炭素原子のハロアルキル; (23) ヘテロシクリル; (24) (ヘテロシクリル)オキシ; (25) (ヘテロシクリル)オイル; (26) ヒドロキシ; (27) 1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル; (28) ニトロ; (29) 1~6個の炭素原子のニトロアルキル; (30) N-保護アミノ; (31) N-保護アミノアルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である); (32) オキソ; (33) 1~6個の炭素原子のチオアルコキシ; (34) チオアルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である); (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$ (qは、0~4の整数であり、 R^A は、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される); (36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$ (qは、0~4の整数であり、 R^B および R^C は、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から独立に選択される); (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$ (qは、0~4の整数であり、 R^D は、(a)アルキル、(b)アリール、および(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される); (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$ (qは、0~4の整数であり、 R^E および R^F の各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される); (39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$ (qは、0~4の整数であり、 R^G および R^H の各々は、独立に、(a)水素; (b) N-保護基; (c) 1~6個の炭素原子のアルキル; (d) 2~6個の炭素原子のアルケニル; (e) 2~6個の炭素原子のアルキニル; (f) アリール; (g) アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である); (h) 3~8個の炭素原子のシクロアルキル; および(i) アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1~10個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択され、一実施形態では、2つの基は、カルボニル基またはスルホニル基を介して窒素原子に結合していない); (40) チオール; (41) ペルフルオロアルキル; (42) ペルフルオロアルコキシ; (43) アリールオキシ; (44) シクロアルコキシ; (45) シクロアルキルアルコキシ; および(46) アリールアルコキシからなる群から独立に選択される、1個、2個、3個、4個または5個の置換基で任意により置換されている場合がある。

【0063】

「アリールアルコキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子基に結合しているアルクアリール基を表す。例示的な非置換アリールアルコキシ基は、7~16個の炭素のアリールアルコキシ基である。

【0064】

「アリールオキシ」という用語は、式-OR' (式中、R'は、6~18個の炭素のアリール基である)の化学置換基を別段の指定がない限り表す。

【0065】

「アリーロイル」という用語は、カルボニル基を介して親分子基に結合しているアリール基を表す。例示的な非置換アリーロイル基は、7個または11個の炭素のアリーロイル基である。

【0066】

「アジド」という用語は、 N_3 基を表す。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

「アジドアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子基に結合しているアジド基を表す。

【 0 0 6 8 】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、C=Oとしてもまた表すことができるC(=O)基を表す。

【 0 0 6 9 】

「カルボキシアルデヒド」という用語は、CHO基を表す。

【 0 0 7 0 】

「カルボキシアルデヒドアルキル(carboxaldehydealkyl)」という用語は、アルキレン基を介して親分子基に結合しているカルボキシアルデヒド基を表す。

10

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用する用語「慢性緊張型頭痛(CTTH)」は、国際頭痛学会分類第2版(International Headache Society Classification, 2nd Edition)(ICHD-2)の定義による診断判定基準に適合する緊張型頭痛、例えば、3カ月を超える期間に平均して1か月当たり少なくとも15日(1年当たり少なくとも180日)起こる頭痛を意味する。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用する用語「慢性片頭痛」(「変容性片頭痛」とも呼ばれる)はICHD-2に与えられた定義を意味し、「医薬品の過剰使用無しのもとで3カ月を超える期間に1か月当たり15日以上起こる片頭痛」である。慢性片頭痛の診断に対する臨床ガイドラインは、例えば、ICHD-2およびOlesen et al., Cephalalgia, 26(6):742-746、2006に見出すことができる。

20

【 0 0 7 3 】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、3~8個の炭素の一価の飽和または不飽和の非芳香族環状炭化水素基を表し、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、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチルなどにより例示される。本発明のシクロアルキル基は、(1)1~6個の炭素原子のアルカノイル;(2)1~6個の炭素原子のアルキル;(3)1~6個の炭素原子のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である);(5)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル;(6)アルキルスルフィニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である);(7)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル;(8)アルキルスルホニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である);(9)アリール;(10)アミノ;(11)1~6個の炭素原子のアミノアルキル;(12)ヘテロアリール;(13)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である);(14)アリーロイル;(15)アジド;(16)1~6個の炭素原子のアジドアルキル;(17)カルボキシアルデヒド;(18)(カルボキシアルデヒド)アルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である);(19)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;(20)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1~10個の炭素原子のアルキレン基である);(21) hal;(22)1~6個の炭素原子のハロアルキル;(23)ヘテロシクリル;(24)(ヘテロシクリル)オキシ;(25)(ヘテロシクリル)オイル;(26)ヒドロキシ;(27)1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル;(28)ニトロ;(29)1~6個の炭素原子のニトロアルキル;(30)N-保護アミノ;(31)N-保護アミノアルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である);(32)オキソ;(33)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ;(34)チオアルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である);(35)-(CH₂)_qCO₂R^A(qは、0~4の整数であり、R^Aは、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される);(36)-(CH₂)_qCONR^BR^C(qは、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cは、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原

30

40

50

子のアルキレン基である)からなる群から独立に選択される); (37)-(CH₂)_qSO₂R^D(qは、0~4の整数であり、R^Dは、(a)アルキル、(b)アリール、および(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される); (38)-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(qは、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される); (39)-(CH₂)_qNR^GR^H(qは、0~4の整数であり、R^GおよびR^Hの各々は、独立に、(a)水素;(b)N-保護基;(c)1~6個の炭素原子のアルキル;(d)2~6個の炭素原子のアルケニル;(e)2~6個の炭素原子のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である);(h)3~8個の炭素原子のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1~10個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択され、ただし、2つの基は、カルボニル基またはスルホニル基を介して窒素原子に結合していない); (40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシで任意により置換することができる。

【0074】

「シクロアルキルオキシ」または「シクロアルコキシ」という用語は、本明細書において互換的に使用されているように、酸素原子を介して親分子基に結合している本明細書に記載されているようなシクロアルキル基を表す。例示的な非置換シクロアルキルオキシ基は、3~8個の炭素のシクロアルキルオキシ基である。

【0075】

化合物の「有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、臨床的結果などの有益または所望の結果をもたらすのに十分な量であり、そのようなものとして、「有効量」はそれが適用される状況によって決まる。例えば、NOSの阻害剤である薬剤を投与する状況では、薬剤の有効量は、例えば、その薬剤の投与なしで得られる反応と比較してNOS活性の減少を達成するのに十分な量である。

【0076】

「ハロゲン」または「hal」という用語は、本明細書で使用する場合、臭素、塩素、ヨウ素、またはフッ素を表す。

【0077】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用する場合、芳香族である本明細書に記載されているような複素環の部分集合を表し、すなわち、それらは、単環式または多環式環系中に4n+2個の電子を含有する。

【0078】

「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書において互換的に使用されるが、別段の指定がない限り、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含有する5員環、6員環または7員環を表す。5員環は、0~2個の二重結合を有し、6員環および7員環は、0~3個の二重結合を有する。「ヘテロシクリル」という用語はまた、1個もしくは複数の炭素および/またはヘテロ原子が単環式環の2個の隣接していないメンバーを架橋している架橋多環状構造を有する複素環化合物、例えば、キヌクリジニル基を表す。「複素環」という用語には、上記の複素環のいずれかが、1個、2個、または3個の環、例えば、アリール環、シクロヘキサニル環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、およびインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどの他の単環式複素環に縮合している、二環式、三環式および四環式基が挙げられる。縮合複素環の例には、トロパンおよび1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジンが挙げられる。複素環には、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリ

10

20

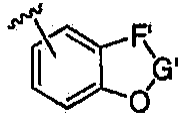
30

40

50

ニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソインダゾイル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ウリシル(uricyl)、チアジアゾイル、ピリミジル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。複素環基にはまた、式：

【化9】



【0079】

の基が含まれ、
式中、

F'は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ および $-\text{O}-$ からなる群から選択され、G'は、 $-\text{C}(\text{O})-$ および $-(\text{C}(\text{R}'))(\text{R}'')$ (式中、R'およびR''の各々は、独立に、水素または1~4個の炭素原子のアルキルからなる群から選択され、vは、1~3である)からなる群から選択され、1,3-ベンゾジオキソリル、1,4-ベンゾジオキサニルなどの基を含む。本明細書において記載される複素環基のいずれかは、(1)1~6個の炭素原子のアルカノイル；(2)1~6個の炭素原子のアルキル；(3)1~6個の炭素原子のアルコキシ；(4)アルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である)；(5)1~6個の炭素原子のアルキルスルフィニル；(6)アルキルスルフィニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である)；(7)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(8)アルキルスルホニルアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である)；(9)アリール；(10)アミノ；(11)1~6個の炭素原子のアミノアルキル；(12)ヘテロアリール；(13)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)；(14)アリーロイル；(15)アジド；(16)1~6個の炭素原子のアジドアルキル；(17)カルボキシアルデヒド；(18)(カルボキシアルデヒド)アルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)；(19)3~8個の炭素原子のシクロアルキル；(20)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1~10個の炭素原子のアルキレン基である)；(21)ハロ；(22)1~6個の炭素原子のハロアルキル；(23)ヘテロシクリル；(24)(ヘテロシクリル)オキシ；(25)(ヘテロシクリル)オイル；(26)ヒドロキシ；(27)1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル；(28)ニトロ；(29)1~6個の炭素原子のニトロアルキル；(30)N-保護アミノ；(31)N-保護アミノアルキル(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)；(32)オキソ；(33)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ；(34)チオアルコキシアルキル(アルキルおよびアルキレン基は、独立に、1~6個の炭素原子のアルキルおよびアルキレン基である)；(35) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^A$ (qは、0~4の整数であり、R^Aは、(a)アルキル、(b)アリール、(c)アルカリール、および(d)水素(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される)；(36) $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^B\text{R}^C$ (qは、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cは、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から独立に選択される)；(37) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^D$ (qは、0~4の整数であり、R^Dは、(a)アルキル、(b)アリール、および(c)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される)；(38) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^E\text{R}^F$ (qは、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fの各々は、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリール、および(d)アルカリール(アルキレン基は、1~6個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択される)；(39) $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^G\text{R}^H$ (qは、0~4の整数であり、R^GおよびR^Hの各々は、独立に、(a)水素；(b)N-保護基；(c)

10

20

30

40

50

1～6個の炭素原子のアルキル;(d)2～6個の炭素原子のアルケニル;(e)2～6個の炭素原子のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は、1～6個の炭素原子のアルキレン基である);(h)3～8個の炭素原子のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子のシクロアルキル基であり、アルキレン基は、1～10個の炭素原子のアルキレン基である)からなる群から選択され、一実施形態では、2つの基は、カルボニル基またはスルホニル基を介して窒素原子に結合していない);(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシからなる群から独立に選択される、1個、2個、3個、4個または5個の置換基で任意選択で置換されている場合がある。

10

【0080】

「(複素環)オキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子基に結合している本明細書に記載されているような複素環基を表す。

【0081】

「(複素環)オイル」という用語は、カルボニル基を介して親分子基に結合している本明細書に記載されているような複素環基を表す。

【0082】

「ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、-OH基を表す。

【0083】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1～3個のヒドロキシ基で置換されている本明細書に記載されているようなアルキル基を表し、ただし、複数のヒドロキシ基は、アルキル基の単一の炭素原子に結合していないこともあり、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシプロピルなどにより例示される。

20

【0084】

「N-保護アミノ」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載されているようなN-保護基が結合している、本明細書に記載されているようなアミノ基を意味する。

【0085】

「N-保護基」という用語は、本明細書で使用する場合、合成手順の間に望ましくない反応に対してアミノ基を保護することを目的としているそれらの基を表す。一般に使用されるN-保護基は、参照により本明細書中に組み込まれているGreene、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版(John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示されている。N-保護基には、アシル、アロイル、またはカルバミル基(ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなど);および保護または無保護D、LまたはD、L-アミノ酸(アラニン、ロイシン、フェニルアラニンなど)などのキラル補助基;スルホニル基(ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど);ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2,-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどのカルバメート形成基、アリールアルキル

30

40

50

基(ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど)およびシリル基(トリメチルシリルなど)が挙げられる。好ましいN-保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0086】

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-NO_2$ 基を表す。

【0087】

「オキソ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $=O$ を表す。

【0088】

「ペルフルオロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アルキル基に結合している各水素基が、フッ化物基によって置き換えられている本明細書に記載されているようなアルキル基を表す。ペルフルオロアルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどにより例示される。

10

【0089】

「ペルフルオロアルコキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、アルコキシ基に結合している各水素基が、フッ化物基によって置き換えられている本明細書に記載されているようなアルコキシ基を表す。

【0090】

本明細書で使用する「医薬組成物」は本明細書に記載した化合物(例えば、(1)~(33)の化合物のいずれかおよび式(1)の化合物)を含有する組成物であって、製薬上許容される賦形剤と共に製剤化され、そして典型的には哺乳動物の疾患を治療するための治療レジメンの一部として政府規制機関の認可を得て製造または販売される前記組成物を表す。医薬組成物は、例えば、単位投与剤形の経口投与用に(例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルカップ、またはシロップ);局所投与用に(例えば、クリーム、ゲル、ローション、または軟膏として);静脈内投与用に(例えば、微粒子異物を含まずかつ静脈内使用に好適な溶媒系の無菌溶液として);または本明細書に記載の任意の他の製剤に製剤化することができる。

20

【0091】

本明細書で使用する「製薬上許容される賦形剤」は本明細書に記載した化合物以外の成分(例えば、活性化化合物を懸濁または溶解することができるピヒクル)であって、患者に無毒かつ非炎症性である特性を有する前記成分を意味する。賦形剤には、例えば、粘着防止剤、抗酸化剤、バインダー、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料(着色剤)、軟化剤、乳濁化剤、フィラー(希釈剤)、成膜剤またはコーティング、香料、芳香剤、滑剤(流動促進剤)、滑沢剤、保存剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味剤、または水和水が含まれる。賦形剤の例には、限定されるものでないが、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム(二塩基性)、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、レチニルパルミチン酸、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン(トウモロコシ)、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、およびキシリトールが含まれる。

30

40

【0092】

「製薬上許容されるプロドラッグ」という用語は、本明細書で使用する場合、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴ってヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な利益/リスク比と釣り合い、それらの使用目的のために有効な本発明の化合物のそれらのプロドラッグ、ならびに可能であれば

50

本発明の化合物の双性イオン形態を表す。

【0093】

「製薬上許容される塩」という用語は、本明細書で使用する場合、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な利益/リスク比と釣り合ったそれらの塩を表す。製薬上許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S.M Bergeらは、J.Pharmaceutical Sciences66:1~19、1977において製薬上許容される塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最後の単離および精製の間に *in situ* で、または遊離塩基を適切な有機酸と反応させることによって別々に調製することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼン
10
スルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキササン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、
20
ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオン(それだけに限らないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが挙げられる)が挙げられる。

【0094】

本明細書で使用する用語「製薬上許容される溶媒和物」または「溶媒和物」は、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれている本発明の化合物を意味する。好適な溶媒は投与される用量において生理学的に許容される。例えば、溶媒和物は有機溶媒、水またはそれらの混合物を含む溶液から結晶化、再結晶、または沈降により調製することができる。好
30
適な溶媒の例は、エタノール、水(例えば、一、二、および三水和物)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N'-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMEU)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPU)、アセトニトリル(ACN)、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどである。水が溶媒である場合、溶媒和物は「水和物」と呼ばれる。

【0095】

本明細書で使用する用語「Ph」はフェニルを意味する。

【0096】

本明細書で使用する用語「防止する」は、本明細書に記載の疾患、障害、または症状の1
40
以上の症候群または症状(例えば、急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、重篤な疼痛、癌疼痛、片頭痛(前兆またはアロディニアを伴うまたは伴わない)、または慢性緊張型頭痛)を防止する予防処置または治療を意味する。

【0097】

予防処置は、例えば、疾患、障害、または症状の発症に先行する事象(例えば、片頭痛トリガー、疼痛の他の病因、または病原体への曝露)の前(曝露前予防)または後(曝露後
50
予防)に開始してもよい。本発明の化合物、またはその医薬組成物の投与を含む予防処置は急性、短期間、または慢性であってもよい。投与する用量は、予防処置のコース期間中に変えてもよい。Kaniecki et al., "Treatment of Primary Headache: Preventive Treatment of Migraine (原発性頭痛の治療: 片頭痛の予防処置)" In: Standards of Ca

re for Headache Diagnosis and Treatment. Chicago (IL) : National Headache Foundation ; 2004. p. 40-52も参照されたい。

【 0 0 9 8 】

「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用する場合、例えば、血液中での加水分解によって、in vivoで上記の式の親化合物(例えば、式(1)で表される化合物および化合物(1)-(33))に急速に変換する化合物を表す。本発明の化合物のプロドラッグは、従来のエステルであってもよい。プロドラッグとして用いられてきたいくつかの一般のエステルは、フェニルエステル、脂肪族(C₇~C₈またはC₈~C₂₄)エステル、コレステロールエステル、アシルオキシメチルエステル、カルバミン酸エステル、およびアミノ酸エステルである。例えば、OH基を含有する本発明の化合物は、そのプロドラッグ形態においてこの位置でアシル化されていてもよい。徹底的な議論が、T.HiguchiおよびV.Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、A.C.S.Symposium Series、第14巻、Edward B.Roche(編)、Bioreversible Carriers in Drug Design、American Pharmaceutical AssociationおよびPergamon Press、1987、ならびにJudkinsら、Synthetic Communications26(23):4351~4367、1996(これらの各々は参照により本明細書中に組み込まれている)において提供されている。好ましくは、本発明の化合物のプロドラッグは製薬上許容可能なものである。

10

【 0 0 9 9 】

「nNOSを選択的に阻害する」または「選択的nNOS阻害剤」という用語の各々は、例えば、本明細書に記載するそれらのアッセイなどのin vitroアッセイによって測定すると、eNOSおよび/またはiNOSアイソフォームよりも効果的にnNOSアイソフォームを阻害する、またはそれに結合する物質を意味する。選択的阻害は、物質をeNOSおよび/またはiNOSアッセイにおいて試験したときよりもnNOSアッセイにおいて試験したときに、より低いIC₅₀値、K_i値、または阻害パーセント値の逆数、または逆により高い阻害%として表すことができる。好ましくは、IC₅₀またはK_i値は、2分の1である。さらに好ましくは、IC₅₀またはK_i値は、5、10、50分の1、またはさらに100分の1以下である。

20

【 0 1 0 0 】

「スピロサイクル」という用語は、本明細書で使用する場合、アルキレンジラジカル(その両端が親基の同じ炭素原子に結合し、スピロ環式基を形成する)、およびまたヘテロアルキレンジラジカル(その両端が同じ炭素原子に結合している)を表す。

【 0 1 0 1 】

「スルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、-S(O)₂-基を表す。

30

【 0 1 0 2 】

「チオアルカリール」という用語は、アリール基で置換されているチオアルコキシ基を表す。

【 0 1 0 3 】

「チオアルクヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘテロシクリル基で置換されているチオアルコキシ基を表す。

【 0 1 0 4 】

「チオアルコキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、硫黄原子を介して親分子基に結合しているアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルチオ基は、1~6個の炭素のチオアルコキシ基である。

40

【 0 1 0 5 】

「チオール」という用語は、-SH基を表す。

【 0 1 0 6 】

本明細書で使用する場合、また当技術分野で理解されているように、「治療」は、臨床的な結果などの、有益または所望の結果を得るためのアプローチである。有益または所望の結果には、それだけに限らないが、1種または複数の症状または状態の軽減または改善；疾患、障害、または状態の程度の減少；疾患、障害、または状態の安定した(すなわち悪化しない)状況；疾患、障害、または状態の拡散の防止；疾患、障害、または状態の進行の遅延または減速；疾患、障害、または状態の改善または緩和；および検出可能または検出不能

50

な(部分的または全体的な)緩解を挙げることができる。「治療」はまた、治療を受けないときに期待される生存時間と比較して生存時間を延長させることを意味することがある。疾患、障害、または状態を「緩和する」は、治療の非存在下での程度または時間経過と比較して、疾患、障害、または状態の程度および/または望ましくない臨床症状が和らぎ、かつ/または進行の時間経過が遅延もしくは延長することを意味する。

【0107】

本発明の他の特徴および有利点は、以下の詳細な説明、図面および特許請求の範囲より明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0108】

【図1】Chung神経因性疼痛モデルにおける温熱痛覚過敏を試験するためのプロトコルを示す。L5/L6脊髄神経を外科的に結紮し、動物を7~10日間回復させた。この期間に動物は神経因性疼痛を生じた。赤外線温熱刺激後の足引っ込み潜伏時間(paw withdrawal latency)の低下(SNL後)を誘導期間の後に測定し、外科前のベースラインレベル(BL)と比較した。薬物投与の後、温熱痛覚過敏を様々な時点において測定した。

10

【図2】Chung神経因性疼痛モデルにおける機械的アロディニアを試験するためのプロトコルを示す。L5/L6脊髄の神経を外科的に結紮し、動物を7~10日間回復させた。この期間に動物は神経因性疼痛を生じた。触覚閾値(SNL後)の低下を、誘導期間の後に測定し、外科前のベースラインレベル(BL)と比較した。薬物投与後、触覚アロディニアを、様々な時点において校正したvon-Freyフィラメントを用いて測定した。

20

【図3】化合物(8)(30mg/kg)を神経因性疼痛のL5/L6脊髄神経結紮モデル(Chungモデル)にi.p.投与した後の、ラットにおける温熱痛覚過敏の逆転を示す。

【図4】化合物(8)(30mg/kg)の効果をL5/L6脊髄の神経結紮した後のラット(Chungモデル)にi.p.投与した後の、ラットにおける触覚アロディニアの逆転で示す。

【図5】片頭痛の硬膜炎症モデルにおける、化合物(8)(3mg/kg p.o.)を投与した後の抗アロディニア効果を示す。

【図6】炎症性疼痛のカラゲナンモデルにおける、化合物(8)(60、100、または200mg/kg、p.o.)を投与した後の機械的アロディニアの逆転を示す。

【図7】炎症性疼痛のカラゲナンモデルにおける、化合物(8)(60、100、または200mg/kg、p.o.)を投与した後の温熱痛覚過敏の逆転を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0109】

本発明は、一酸化窒素シンターゼ(NOS)阻害活性を有する新規のベンゾオキサジン類、ベンゾチアジン類、および関係化合物、前記化合物を含有する医薬品および診断用組成物、およびそれらの医療用途を特徴とする。

【0110】

本発明の例示の化合物を表2に示す。

【表 2】

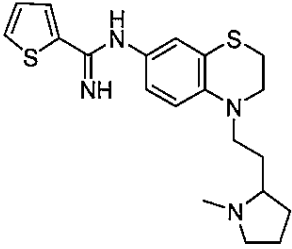
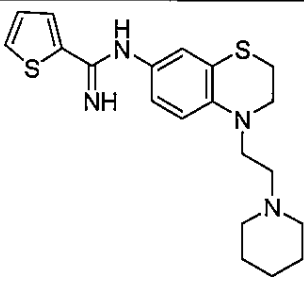
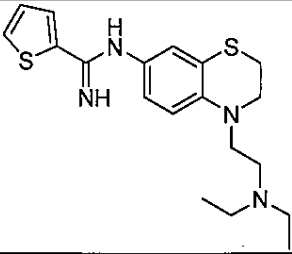
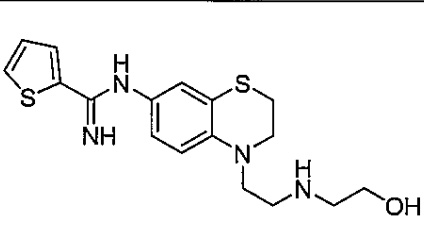
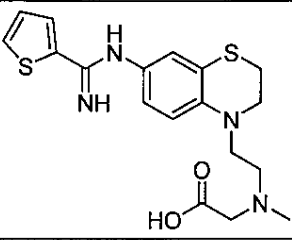
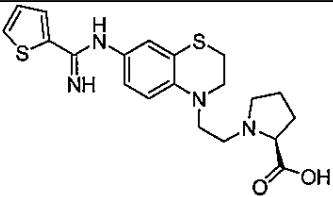
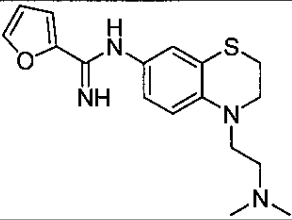
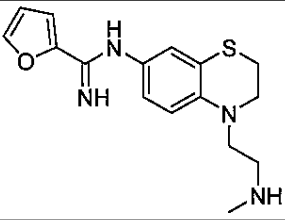
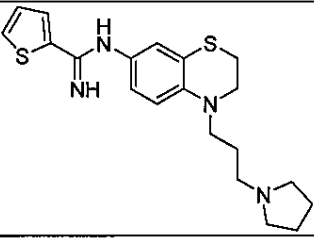
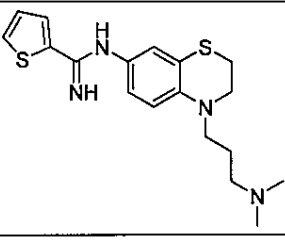
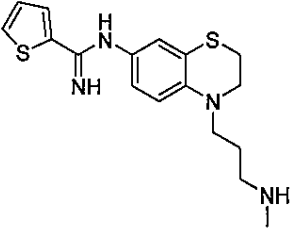
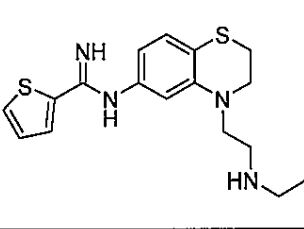
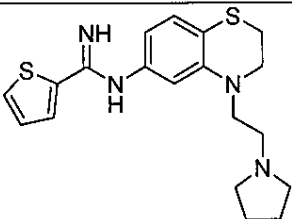
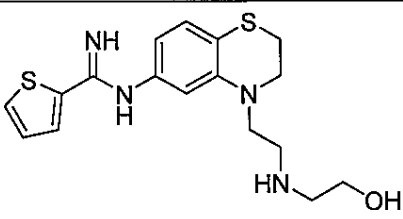
<p>(1)</p> <p>(エナンチオマーの混合物)</p>	<p>(2)</p> <p>(エナンチオマーの混合物)</p>
<p>(3)</p>	<p>(4)</p>
<p>(5)</p>	<p>(6)</p>
<p>(7)</p>	<p>(8)</p>
<p>(9)</p>	<p>(10)</p>
<p>(11)</p>	<p>(12)</p>

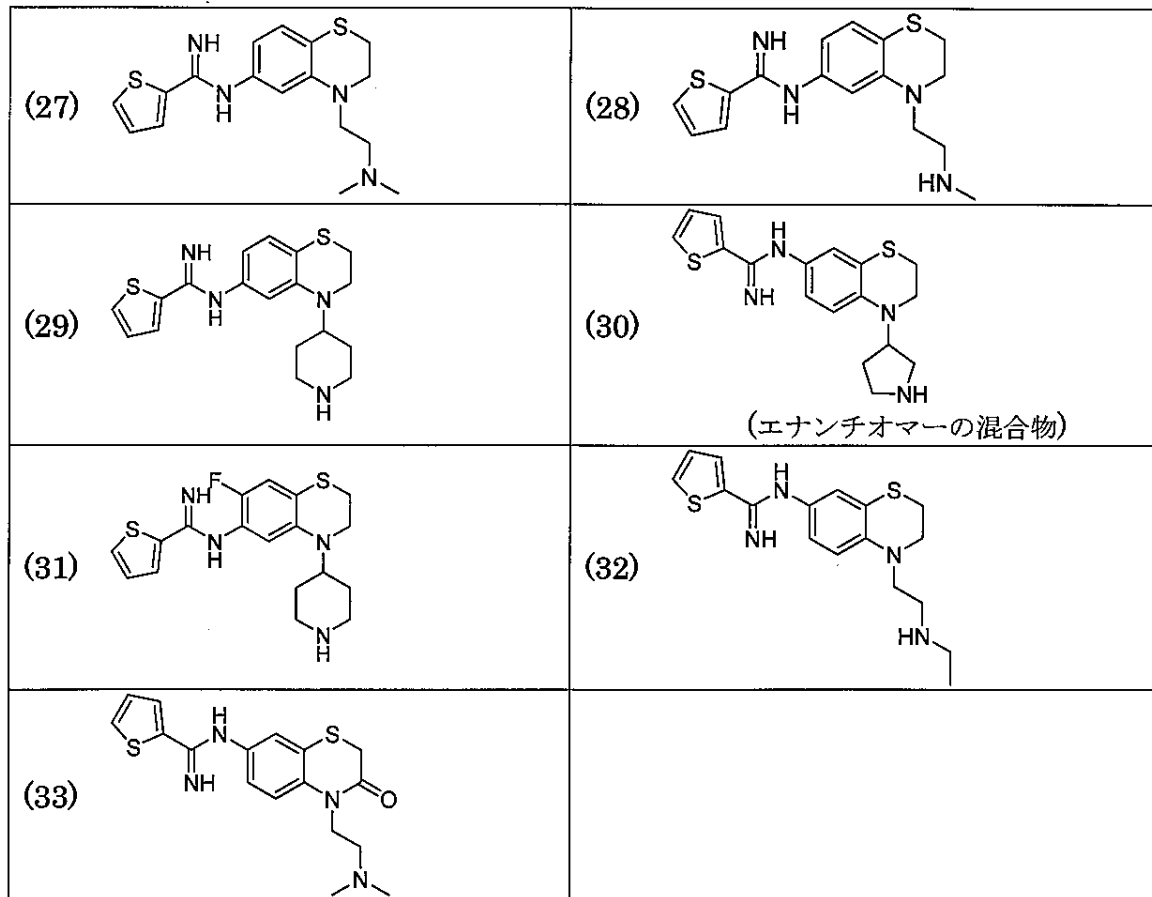
10

20

30

40

<p>(13)</p>  <p>(エナンチオマーの混合物)</p>	<p>(14)</p> 	
<p>(15)</p> 	<p>(16)</p> 	10
<p>(17)</p> 	<p>(18)</p>  <p>(-)-S-異性体</p>	20
<p>(19)</p> 	<p>(20)</p> 	
<p>(21)</p> 	<p>(22)</p> 	30
<p>(23)</p> 	<p>(24)</p> 	
<p>(25)</p> 	<p>(26)</p> 	40



10

20

【0111】

本発明の化合物を合成するための例示の方法をここに記載する。

【0112】

本発明の化合物を合成する方法

本発明の化合物は、当技術分野で確立されているものと類似のプロセスにより、例えば、スキーム1~5に示した反応順序により調製することができる。一般スキームで用いた番号系は、本明細書または請求の範囲の随所で使用されているものと必ずしも対応しない。

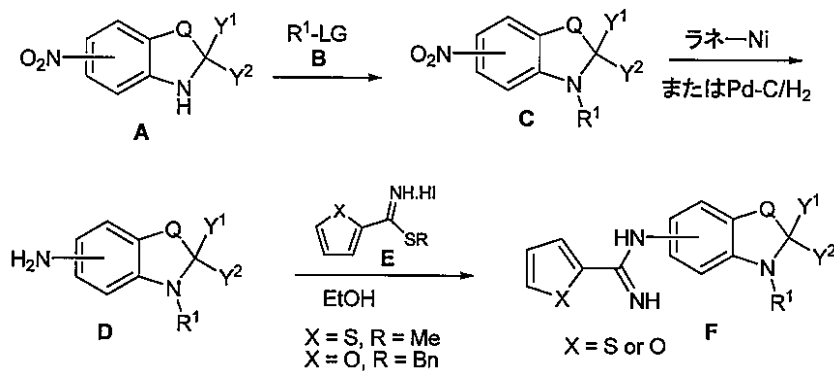
30

【0113】

式Cの化合物は、標準アルキル化条件下で式Aの化合物を式Bの化合物、または適当に保護されたその誘導体で処理することにより調製することができ、「LG」は脱離基、例えば、クロロ、プロモ、ヨード、またはスルホン酸（例えば、メシレート、トシレート、またはトリフレート）である。式Aの化合物を式Bの化合物によりアルキル化する条件は、式Aの化合物と式Bの化合物を溶媒、好ましくは好適な溶媒、例えばDMFを用いてまたは用いずに、任意に、好適な塩基、例えば、炭酸カリウムもしくはナトリウムまたは水素化ナトリウム（スキーム1を参照）の存在のもとで加熱するステップを含んでもよい。

【化10】

スキーム1



10

【0114】

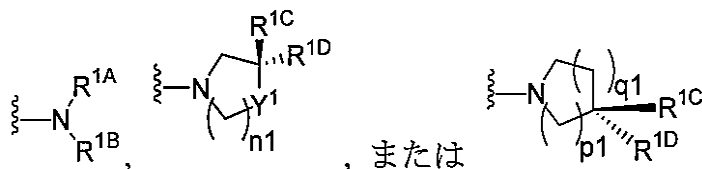
式Dの化合物は、スキーム1に示した標準条件下で、式Cの化合物または好適に保護された誘導体のニトロ基の還元により調製することができる。一例の標準還元条件は、還流温度におけるメタノールなどの極性溶媒中のラネーニッケルの使用を含む。あるいは、式Dの化合物はエタノールもしくは他の溶媒、または溶媒の組み合わせ中の好適な触媒（例えば、パラジウム炭素）を用いる式Cの化合物の水素化により調製することができる。スキーム1に示したように、式Fの化合物は、式Eの化合物を式Dの化合物と、従来の手順（本明細書に参照により組み入れられる、米国特許公開第20060258721 A1号）に従って反応させることにより調製することができる。

20

【0115】

あるいは、式Kの化合物 [ここで、 R^1 は $(\text{CH}_2)_n\text{X}^1$ （式中、 X^1 は

【化11】



30

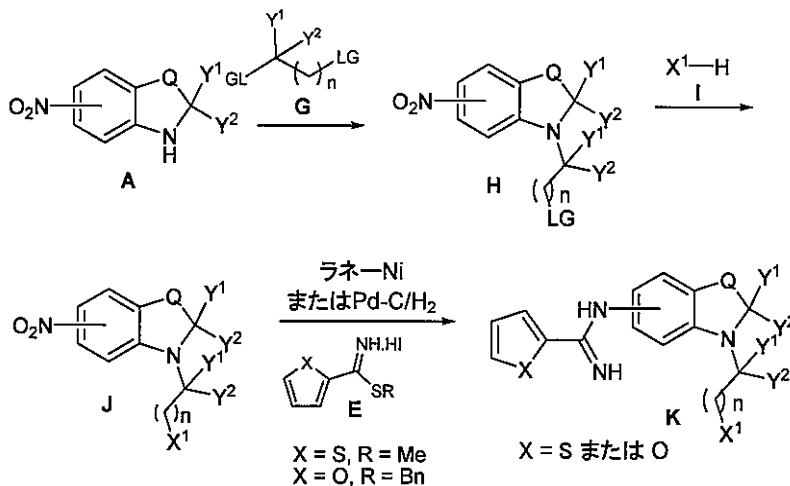
【0116】

であり、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 Y^1 は本明細書の例によって定義されているような CH_2 、 O 、 S 、 NR^1 、 n_1 、 p_1 、および q_1 である)は、スキーム2に示した標準的アルキル化条件下での、式Hの化合物 [ここでLGは、クロロ、ブロモ、ヨード、またはスルホン酸（例えば、メシレート、トシレート、またはトリフレート）などの好適な脱離基である] の式Iの化合物との反応を伴う。LGがアルデヒドまたはケトン基である場合、標準還元アミノ化条件（例えば、Abdel-Majid et al., J. Org. Chem. 61: 3849-3862, 1996）を利用して、アルコール、例えばエタノール溶媒中の好適な還元剤、例えば、 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaCNBH_4 などを用いて式Jの化合物を製造することができる。還元アミノ化は一反応で実施してもよく、または、式Hの化合物を式Iの化合物と混合することにより得られるイミンを *in situ*で予め形成し、次いで連続的な還元を好適な還元剤で実施してもよい。化合物Jを、ニトロ還元により化合物Kに転化し、次いでスキーム1に記載したのと類似した方式でアミド化する。

40

【化12】

スキーム2



10

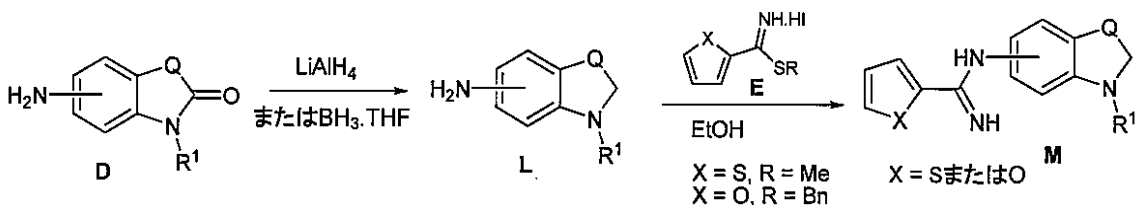
【0117】

一般式Lの化合物は、式Dの化合物から、非プロトン性溶媒中の水素化アルミニウムリチウムによるアミド還元により調製することができる（スキーム3）。あるいは、式Lの化合物は好適な還元剤、例えば BH_3 を用いて還元してもよい。これらの化合物を、次に、スキーム1に記載のように試薬Eとのカップリングによって式Mの化合物へ転化する。

20

【化13】

スキーム3



30

【0118】

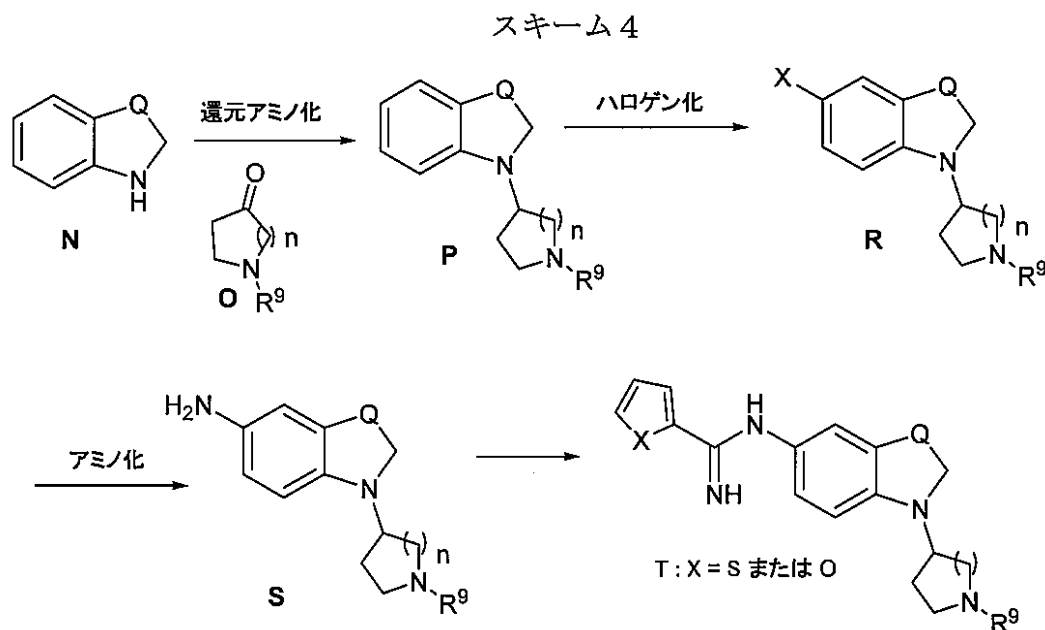
一般式Pの化合物は、化合物Nと一般式Oの化合物から標準還元アミノ化条件下で調製することができる（スキーム4；Abdel-Majid et al. J.Org.Chem.61：3849-3862, 1996）。一般式Rの化合物は、開示されている手順に従って一般式Pの化合物の芳香族ハロゲン化により調製することができる（例えば、de la Mare, “Electrophilic Halogenation (求電子ハロゲン化)” Cambridge University Press, Cambridge (1976)を参照)。好ましい条件は、一般式Pの化合物をN-プロモスクシンイミドと中性条件下で反応させることを含む。式Sの化合物は、式R [式中、Xはクロロ、プロモ、またはヨードである (Wolfe et al. J. Org. Chem. 65：1158-1174, 2000)] の化合物の好適なアンモニア等価物、例えば、ベンゾフェノイミン、 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 Ph_3SiNH_2 、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、またはリチウムアミドの存在のもとで金属触媒によるアミノ化により調製することができる (Huang and Buchwald, Org. Lett. 3(21)：3417-3419, 2001)。好ましいハロゲンはパラジウム(0)またはパラジウム(II)触媒の存在のもとでのプロモである。好適な金属触媒の例は、例えば、好適なりガンドが配位したパラジウム触媒を含む。パラジウムに対する好適なりガンドは様々であって、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル(DPEphos)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、1,2-ビス-ジフェニルホスフィノブタン(dppb)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、(o-ピフェニル)- $\text{P}(\text{t-Bu})_2$ 、(o-ピフェニル)- $\text{P}(\text{Cy})_2$ 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ など(例えば、Huang and Buchwald, Org. Lett. 3(21)：3417-3419, 2001)

40

50

を含みうる。好ましいリガンドはP(t-Bu)₃である。Pd触媒によるアミノ化は好適な溶媒、例えば、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMEなどの中で、室温～還流の温度で実施する。化合物SのTへの転化はスキーム1の条件下で行った。

【化14】

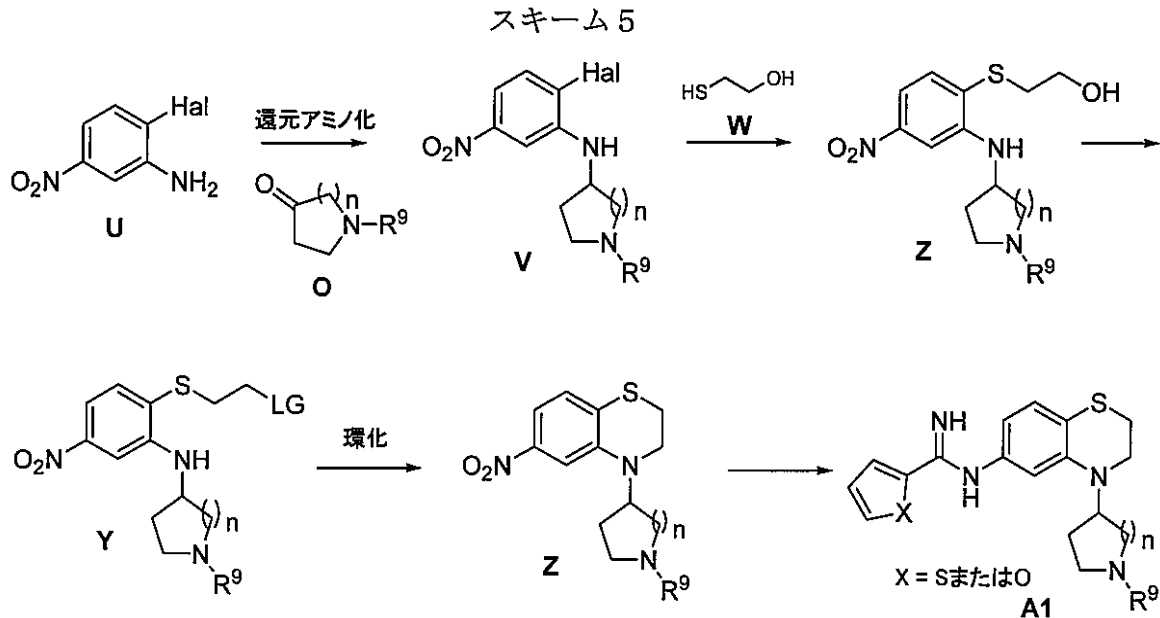


【0119】

式Vの化合物 [hal=F、Cl、Br、またはI] は化合物Uと化合物Oから、先にスキーム4に記載した標準還元アミノ化条件のもとで調製することができる(スキーム5)。hal=FまたはClの場合、式Zの化合物は式Vの化合物から、塩基性条件のもとで(DMFのような好適な溶媒中の好適な塩基、例えばK₂CO₃を用いて)Wと反応させることにより調製することができる。いくつかの事例では、この反応に加熱が必要でありうる。あるいは、hal=Cl、BrまたはIである場合、化合物Zは化合物VとWから、遷移金属触媒反応により調製することができる。好ましい条件は、パラジウム触媒、例えばPd(OAc)₂またはPd₂(dba)₃とホスフィンリガンド、例えばJosiphosまたはCyPF^tBu (Hartwig, Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1534) とが関わるものである。化合物Zのヒドロキシル基を、標準条件により、LG、例えば、クロロ、プロモ、ヨード、またはスルホン酸(例えばメシレート、トシレート、またはトリフレート)に転化して一般式Yの化合物を得ることができる。好ましい脱離基はヨードであり、これは、THFなどの好適な溶媒中でトリフェニルホスフィンとヨウ素を用いて調製することができる。化合物Yは、DMFなどの好適な溶媒中でK₂CO₃などの塩基と共に加熱することにより化合物Zに環化することができる。式Zの化合物は、スキーム1に先に記載した二硝口還元、次いでアミジンカップリングにより、本発明の化合物A1に転化することができる。

30

【化15】



【0120】

ある場合には、上記で概説した化学反応は、例えば、置換基として結合する反応性基による副反応を防止するために、例えば保護基の使用によって修飾されなければならないことがある。これは、「Protective Groups in Organic Chemistry」、McOmie(編)、Plenum Press、1973、ならびにGreeneおよびWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、第3版、1999において記載されているような従来の保護基によって達成することができる。

20

【0121】

本発明の化合物、および本発明の化合物の調製における中間体は、抽出、クロマトグラフィー、蒸留、および再結晶を含めた従来の技術を使用して、それらの反応混合物からの単離および精製(必要に応じて)をすることができる。

【0122】

所望の化合物塩の形成は、標準的な技術を使用して行われる。例えば、中性の化合物を、適切な溶媒中にて酸で処理し、形成された塩を、濾過、抽出、または任意の他の適切な方法によって単離する。

30

【0123】

本発明の化合物の溶媒和物の形成は、化合物および溶媒和物によって変化するであろう。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却または逆溶媒を加えることによって溶媒和物を単離させることによって形成される。溶媒和物は典型的には、周囲条件下で乾燥または共沸される。

【0124】

本発明の化合物の光学異性体の調製は、ラセミ化をもたらさないであろう反応条件下で、適切な光学活性な出発物質を反応させることによって行うことができる。代わりに、個々のエナンチオマーは、分別結晶またはキラルHPLCなどの標準的な技術を使用して、ラセミ混合物の分離によって単離することができる。

40

【0125】

放射性標識された本発明の化合物は、当技術分野において公知の標準的な方法を用いて調製することができる。例えば、トリチウムは、トリチウムガスおよび触媒を使用した、適切な前駆体の本発明の化合物への水素化などの標準的な技術を使用して、本発明の化合物に組み込むことができる。代わりに、放射性ヨウ素を含有する本発明の化合物は、クロラミン-Tの存在下でジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中で、 $[^{125}\text{I}]$ ヨウ化ナトリウムなどの標準的ヨウ素化条件を使用して、相当するトリアルキルスズ(好ましくは、トリ

50

メチルスズ)誘導体から調製することができる。トリアルキルスズ化合物は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下でジオキサンなどの不活性溶媒中、高温、好ましくは50~100 で、例えば、ヘキサメチルニスズなどの標準的パラジウムにより触媒されるスタンニル化条件を使用して、相当する非放射性ハロゲン(好ましくはヨード)化合物から調製することができる。

【0126】

医薬用途

本発明は、単独または他の治療物質と組み合わせた治療方法における使用、NOS活性、例えば、nNOSを阻害するための組成物におけるそれらの使用、診断アッセイにおけるそれらの使用、および研究道具としてのそれらの使用を含めた、本発明の化合物についての全ての使用を特徴とする。

10

【0127】

本発明の化合物は、有用なNOS阻害活性を有し、したがって、NOS活性の減少によって改善する疾患もしくは状態を治療する、またはそれらの危険性を減少させるのに有用である。このような疾患または状態には、一酸化窒素の合成または過剰合成が一因となる疾患または状態が含まれる。

【0128】

データは、中枢神経および末梢神経系における神経伝達、シナプス可塑性、および病理学的疼痛のメディエーターとしての一酸化窒素(NO)の役割を実証している(Snyder, Science 1992, 257:494-496; Meller et al., Pain 52:127-136, 1993; Praset et al., A. Prog. Neurobiol. 64:51-68, 2001; およびChoi et al., J. Neurol. Sci. 138(1-2):14-20, 1996)。動物モデルおよび遺伝ノックアウトにおける複数の研究は、神経因性疼痛などの感受性疼痛の病理生物学におけるNOおよびnNOSの中心的役割(Choi et al., J. Neurol. Sci. 138(1-2):14-20, 1996)および関連する行動性応答、例えば、温熱痛覚過敏(Meller et al., Neurosci. 50:7-10, 1992; Yamamoto et al., Anesthesiology 82:1266-1273, 1995)および機械的アロディニア(Hao et al. Pain, 66:313-319, 1996; Pan et al., Anesthesiology 89(6):1518-23, 1998)を示唆している。例えば、マウスにおける脊髄神経傷害は野生型マウスに機械的過敏性を発症させるが、nNOSノックアウトマウスには発症させない(Guan et al., Mol. Pain, 3:29, 2007)。同様に、全身またはくも膜下腔内にNOS阻害剤、例えば、L-NAMEまたは7-NIを投与すると、神経傷害が誘発する機械的過敏性を低減することができる。この機械的過敏性は、神経傷害後7日における同側性L5背側根神経節におけるnNOSタンパク質発現の増加に随伴するが、eNOSまたはiNOSには随伴しない(Guan et al., Mol. Pain, 3:29, 2007)。遺伝子発現研究は、NIDD(nNOS酵素活性を調節するタンパク質)はニューロパチーまたは炎症性疼痛のラットモデルにおける脊髄および後根神経節(DRG)においてアップレギュレーションされることを示した(Chen et al. J. Mol. Histol. 39(2):125-33, 2008)。神経因性疼痛(脊髄神経結紮またはSNL)のChungモデルにおいて、L-NAMEなどのNOS阻害剤は、神経因性疼痛様行動応答、例えば、機械的および冷感アロディニア、進行性疼痛(Yoon et al., NeuroReport 9:367-372, 1998)および温熱痛覚過敏(例えば、それぞれ本明細書に参照により組み入れられる米国特許第7,375,219号およびPCT公報番号WO2009/062318を参照)を低減することができる。NOS阻害剤は中枢神経鋭敏化成分についての他の感作疼痛状態、例えば、ピンクリスチン(化学療法)誘発性有痛性ニューロパチー(Kamei et al. Pain. 117(1-2):112-20, 2005)、完全フロイント・アジュバント(CFA)誘発性慢性炎症性疼痛(Chun et al., Pain 119:113-123, 2005)、カラゲナン誘発性機械的および温熱痛覚過敏(Handy et al., Neuropharmacology 37:37-43, 1998; Osborne et al., Br. J. Pharmacol. 126(8):1840-1846, 1999)、結腸内ゼイモサン滴注後の内臓痛覚過敏(Coutinho et al. Eur. J. Pharmacol. 429:319-325, 2001)、および帯状疱疹後のアロディニア(Sasaki et al. Neuroscience, 150(2):459-466, 2007)に効力を示している。

20

30

40

【0129】

従って本発明は、NOS活性により誘発される疾患または症状を治療、予防、またはリス

50

クを軽減する方法であって、本発明の化合物の有効量をそれを必要とする細胞または動物に投与するステップを含む前記方法を特徴とする。かかる疾患または症状には、例えば、片頭痛頭痛（前兆を伴うまたは伴わない）、慢性緊張型頭痛（CTTH）、アロディニアを伴う片頭痛、薬物乱用頭痛、群発性頭痛；神経因性疼痛、例えばAIDS関連有痛性ニューロパチー、中枢性卒中後痛（CPSP）、慢性頭痛、糖尿病性ニューロパチー、化学療法誘発性神経因性疼痛（例えば、パクリタキセル、シスプラチン、ドキシソルピシンなど）、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛；骨関節炎から生じる慢性炎症性疼痛、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、未分化脊椎関節症、反応性関節炎、内臓痛、神経炎症、薬物誘発性痛覚過敏および/またはアロディニア、例えば、オピオイド誘発性痛覚過敏またはトリプタン（5-HT_{1D/1B}アゴニスト）誘発性痛覚過敏/アロディニア、急性疼痛、慢性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、骨癌疼痛、薬物依存または嗜癖、例えば、薬物嗜癖、コカイン嗜癖、ニコチン嗜癖、メタンフェタミン誘発性神経毒性、エタノール耐性、依存、または離脱、またはモルヒネ/オピオイド誘発性耐性、依存、痛覚過敏、または離脱、CNS障害（限定されるものでないが、例えば、癲癇、不安、うつ病（単独もしくは複合）、注意欠陥機能亢進障害（ADHD）、精神病、または認知症を含む）、神経変性疾患または神経傷害（例えば、急性脊椎損傷、AIDS関連認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン舞踏病、多発性硬化症、神経毒性、または頭部外傷）、心血管関連症状（例えば、脳卒中、CABG関連神経障害、HCA心原性ショック、再灌流傷害、または血管性認知症）、または消化器障害（例えば、回腸造瘻術に関連する下痢、またはダンピング症候群）が含まれる。

10

20

【0130】

以下の説明は、NOS(特に、nNOSまたはnNOS およびiNOS)阻害とこれらの状態のいくつかとの間の関連についての要約および基礎である。

【0131】

前兆を伴うかまたは伴わない片頭痛

NO放出剤である少量のニトログリセリンが激しい頭痛をもたらすというAsciano Sobrero(1847)による最初の観察は、片頭痛の一酸化窒素仮説を導く(Olesenら、Cephalgia、15:94~100、1995)。片頭痛の治療において臨床的に使用されるスマトリプタンなどのセロトニン作動性5HT_{1D/1B}アゴニストは、片頭痛発作の間の滑沢脳(lissencephalic)および皺脳(gyrencephalic)における皮質拡張性抑制(NOの広範囲に及ぶ放出をもたらす過程である)を防止することが知られている。実際に、ラットにおけるニトログリセリンの注入後に、スマトリプタンは人為的に増強した皮質のNOレベルを変更することが示された(Readら、Brain Res.847:1~8、1999;同書、870(1~2):44~53、2000)。片頭痛についてのヒト無作為二重盲検臨床試験において、L-N^G塩酸メチルアルギニン(L-NMMA、NOS阻害剤)の単回のi.v.投与後に67%の反応率が観察された。中大脳動脈において経頭蓋ドップラーによって決定する速度について作用が観察されなかったため、作用はeNOSを介する単純な血管収縮によるものではなかった(Lassenら、Lancet349:401~402、1997)。最近の急性片頭痛を治療する適応臨床試験設計において、5~180mgの用量の選択的iNOS阻害剤GW274150の投与は、治療後2時間に疼痛が無くなる被験者の比率で表して、プラセボと異ならなかった。片頭痛予防の臨床試験において評価した同じ化合物（毎日120mg、12週間）も、片頭痛発作の頻度を低減するのに無効であった(Hoye et al. Cephalgia, 2009, 29, 132)。しかしながら、NOスカベンジャーであるヒドロキシコバラミンを使用したオープンパイロット試験において、50%の片頭痛発作頻度の減少が患者の53%において観察され、片頭痛発作の全持続時間の減少もまた観察された(van der Kuyら、Cephalgia22(7):513~519、2002)。臨床試験の結果は、iNOSまたはeNOSは片頭痛頭痛の発生に有意な役割を果たさないことを示唆し、むしろnNOSが片頭痛頭痛に重要なイソ型であることを示している。本発明の化合物（例えば、式(1)の化合物、例えば、(1)~(33)の化合物）も片頭痛予防用を使用することができる。

30

40

【0132】

アロディニアを伴う片頭痛

50

臨床試験によって、患者の75%もが片頭痛発作の間に皮膚アロディニア(誇張された皮膚感受性)を発生し、片頭痛の間のその発生は、トリプタン_{5HT_{1B/1D}}アゴニストの抗片頭痛作用に対して有害であることが示された(Bursteinら、Ann.Neurol.47:614~624、2000; Bursteinら、Brain、123:1703~1709、2000)。スマトリプタンなどのトリプタンの早期投与は、片頭痛の痛みを終わらせることができる一方、スマトリプタン後期介入は、すでにアロディニアと関係がある片頭痛患者において片頭痛の痛みを終わらせること、または過度の皮膚感受性を逆転させることができない(Bursteinら、Ann.Neurol.DOI:10.1002/ana.10785、2003;BursteinおよびJakubowski、Ann.Neurol.、55:27~36、2004)。末梢および中枢感作の発生は、片頭痛の臨床症状と相関する。片頭痛患者において、頭痛の開始後5~20分で拍動が起こり、一方20~120分で皮膚アロディニアが始まる(Bursteinら、Brain、123:1703~1709、2000)。ラットにおいて、髄膜侵害受容器の実験的に誘発された末梢感作は、硬膜に炎症性スープ(inflammatory soup)(I.S.)を施した後5~20分以内に起こり(LevyおよびStrassman、J.Physiol、538:483~493、2002)、一方では、三叉神経血管ニューロンの中枢感作は、I.S.投与後20~120分に発生する(Bursteinら、J.Neurophysiol.79:964~982、1998)。スマトリプタンなどの抗片頭痛薬トリプタンの早期または後期投与が中枢感作の発生に与える類似する作用は、ラットにおいて示されてきた(BursteinおよびJakubowski、上記を参照されたい)。したがって、後期ではなく早期のスマトリプタンは、中枢三叉神経血管ニューロンにおいて見出されるI.S.が誘発する自発運動の長期に亘る増加を防止する(片頭痛強度の臨床的相関)。さらに、ラットにおけるスマトリプタン後期介入は、眼窩周囲皮膚における機械的刺激に対するI.S.が誘発するニューロン感受性を防止せず、熱に対する閾値を減少させなかった(眼窩周囲領域における機械的および熱アロディニアを有する患者の臨床的相関)。対照的に、早期スマトリプタンは、I.S.が熱および機械的過敏性の両方を誘発することを防止した。中枢感作の発生後、スマトリプタンの後期介入は、硬膜の受容野の拡大を逆行させ、硬膜の陥入に対する感受性が増加し(かがむことによって悪化する痛みの拍動の臨床的相関)、一方、早期介入はその発生を防止する。

【0133】

スマトリプタン(Kaubeら、Br.J.Pharmacol.709:788~792、1993)、ゾルミトリプタン(Goadsbyら、Pain67:355~359、1996)、ナラトリプタン(Goadsbyら、Br.J.Pharmacol.、328:37~40、1997)、リザトリプタン(Cumberbatchら、Eur.J.Pharmacol.、362:43~46、1998)、またはL-471-604(Cumberbatchら、Br.J.Pharmacol.126:1478~1486、1999)などの片頭痛化合物についての従前の研究は、非感受性中枢三叉神経血管ニューロンに対するそれらの作用(通常の条件下)を検査し、したがって片頭痛の病態生理学的条件下でのそれらの作用を考慮していない。早期または後期に投与されようと、トリプタンは片頭痛の拍動を終わらせるのに有効である一方で、スマトリプタンの末梢作用は、後期介入後に、三叉神経血管ニューロンの中枢感作の作用によってアロディニアを伴う片頭痛の痛みを終わらせることができない。片頭痛の痛みの治療の改善は、本発明の化合物などの進行中の中枢感作を中断させることのできる薬物を用いることによって達成することができることを、トリプタンの限界は示唆する。

【0134】

全身性ニトログリセリンは、4時間後にラット三叉神経核尾側においてnNOSレベルおよびc-Fos-免疫反応性ニューロン(ニューロン活性化マーカー)を増加させることが示されてきており、これはNOが三叉神経ニューロンの中枢感作を媒介する可能性があることを示唆する(Pardutzら、Neuroreport11(14):3071~3075、2000)。さらに、L-NAMEは、上矢状静脈洞の長引く(2時間)電気刺激の後に、三叉神経核尾側におけるFos発現を軽減することができる(Hoskinら、Neurosci.Lett.266(3):173~6、1999)。急性片頭痛発作を中断させるNOS阻害剤の能力(Lassenら、Cephalalgia、18(1):27~32、1998)を総合すると、本発明の化合物は、単独でまたは他の抗侵害受容剤と組み合わせて、患者においてアロディニアの発生後片頭痛を中断させるための優れた候補治療用物質を表す。

【0135】

慢性頭痛(CTTH)

NOは、末梢神経系(Aleyら、J.Neurosci.1:7008~7014、1998)および中枢神経系(MellerおよびGebhart、Pain52:127~136、1993)における感覚伝達の一因となる。実験上の実質的な証拠は、末梢からの長引く侵害受容によって生じた中枢感作が、CNSにおいてニューロンの興奮性を増加させ、NOS活性化およびNO合成の増加に起因する、または関連することを示す(Bendtsen、Cephalagia20:486~508、2000;WoolfおよびSalter、Science288:1765~1769、2000)。NO供与体であるグリセリルトリニトレートの実験的注入は、患者において頭痛を誘発することが示された。二重盲検試験において、L-NMMA(NOS阻害剤)を投与されている慢性緊張型頭痛を有する患者では、頭痛強度が有意に減少した(AshinaおよびBendtsen、J.Headache Pain2:21~24、2001;Ashinaら、Lancet243(9149):287~9、1999)。したがって、本発明のNOS阻害剤は、慢性緊張型頭痛の治療において有用である可能性がある。

10

【0136】

急性脊髄損傷および慢性または神経因性疼痛

ヒトにおいて、NOは皮内注射で疼痛を惹起し(HolthusenおよびArndt、Neurosci.Lett.165:71~74、1994)、したがって疼痛におけるNOの直接の関与が示される。さらに、NOS阻害剤は、通常条件下で侵害受容伝達に対する作用が殆どまたは全くない(MellerおよびGebhart、Pain52:127~136、1993)。NOは、末梢、脊髄および脊髄上位レベルでの侵害受容情報の伝達および調節に関与している(Duarteら、Eur.J.Pharmacol.217:225~227、1992;Haleyら、Neuroscience31:251~258、1992)。CNSにおける病変または機能不全は、中枢痛として知られる慢性疼痛症状の発生をもたらすことがあり、自発痛、痛覚過敏、ならびに機械的および冷感アロディニアが含まれる(Pagni、Textbook of Pain、Churchill Livingstone、Edinburgh、1989、634~655頁;Tasker In:The Management of Pain、264~283頁、JJ.Bonica(編)、LeaおよびFebiger、Philadelphia、PA、1990;Casey、Pain and Central Nervous System Disease:The Central Pain Syndromes、1~11頁、K.L.Casey(編)、Raven Press、New York、1991)。NOS阻害剤である7-NIおよびL-NAMEの全身投与(i.p.)は、脊髄損傷を有するラットにおいて慢性アロディニア様症状を軽減することが示された(HaoおよびXu、Pain66:313~319、1996)。7-NIの作用は、有意な鎮静作用と関係がなく、L-アルギニン(NO前駆体)によって逆転した。熱痛覚過敏の維持は、腰髄における一酸化窒素によって媒介されると考えられ、L-NAMEなどの一酸化窒素シンターゼ阻害剤または可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤メチレンブルーのくも膜下腔内投与によって遮断することができる(Neuroscience50(1):7~10、1992)。

20

30

【0137】

神経因性疼痛は、末梢神経(例えば、三叉神経の神経痛)または中枢神経系(例えば、視床疼痛)に対する原発性発作に因るものであってもよい。しかし、末梢神経の病変に起因する神経因性疼痛状態を引き起こす病態生理は、おそらく時間とともに、他の領域に広がってさらに、背側根神経節の高次の神経細胞に影響を与えるかまたは脳中心、例えば、中脳水道周囲灰白質、青斑核(locus coeruleus)(Zimmermann、Eur.J.Pharmacol.429:23-27、2001)による脊髄疼痛伝達の下行性障害を改変するかまたは吻側延髄腹内側部(RVM)の下行促進経路を改変する(Bee and Dickenson、Pain、140(1):209-23、2008)と思われる。

40

【0138】

したがって、本発明のNOS阻害剤は、慢性または神経因性疼痛の治療において有用である可能性がある。

【0139】

糖尿病性ニューロパチー

内因性ポリアミン代謝物であるアグマチンは、NOS阻害剤およびN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)チャネルアンタゴニストの両方である、アルギニンの代謝物である。アグマチンは、神経因性疼痛の脊髄神経結紮(SNL)モデル、並びに糖尿病性ニューロパチーのストレプトゾトシンモデルの両方において有効である(Karadagら、Neurosci.Lett.339(1):88

50

~90、2003)。したがって、例えば、式Iの化合物などのNOS阻害活性を有する化合物、NOS阻害剤とNMDAアンタゴニストとの組合せは、糖尿病性ニューロパチーおよび他の神経因性疼痛状態の治療に有効であるはずである。

【0140】

炎症性疾患および神経炎症

周知の薬理学的道具であるLPSは、多くの組織において炎症を誘発し、静脈内に投与された場合全ての脳領域におけるNFkBを活性化させる。それはまた、線条体に局所注射された場合、炎症誘発性遺伝子を活性化させる(Sternら、J.Neuroimmunology、109:245~260、2000)。最近、NMDA受容体アンタゴニストMK801および脳選択的nNOS阻害剤7-NIの両方は、脳におけるNFkB活性化を減少させ、したがって神経炎症におけるグルタミン酸およびNO経路が果たす明らかな役割を明らかにすることが示された(Glezerら、Neuropharmacology 45(8):1120~1129、2003)。したがって、単独またはNMDAアンタゴニストと組み合わせた本発明の化合物の投与は、神経炎症から起こる疾患の治療において有効であるはずである。

10

【0141】

脳卒中および再灌流傷害

脳虚血におけるNOの役割は、虚血過程の進展段階によって、およびNOを産生する細胞コンパートメントによって、保護的または破壊的であることがある(Dalkaraら、Brain Pathology 4:49、1994)。eNOSにより産生されたNOは、血管拡張薬として作用し、患部への血流を改善することによって有益である可能性がある(Huangら、J.Cereb.Blood Flow Metab. 16:981、1996)一方、nNOSにより産生されたNOは、虚血性ペナンプラの初期の代謝悪化の一因となり、より大きな梗塞をもたらす(Haraら、J.Cereb.Blood Flow Metab. 16:605、1996)。虚血の間に起こる代謝異常およびそれに続く再灌流は、中枢神経系のいくつかを含めたいくつかの細胞型においてiNOSを活性化するいくつかのサイトカインの発現および放出をもたらす。NOは、iNOSによって細胞毒性レベルで生じることがあり、iNOSのレベルの増加は、ペナンプラにおける進行性組織損傷の一因となり、より大きな梗塞をもたらす(Parmentierら、Br.J.Pharmacol. 127:546、1999)。iNOSの阻害は、ラットにおける脳虚血性損傷を改善することが示された(Am.J.Physiol. 268:R286、1995)。

20

【0142】

全脳虚血においてNMDAアンタゴニスト(例えば、MK-801またはLY293558)とnNOS選択的阻害剤(7-NIまたはARL17477)とを合わせた投与に対して、相乗的神経保護効果が観察されることが示された(Hicksら、Eur.J.Pharmacol. 381:113~119、1999)。したがって、単独もしくはNMDAアンタゴニストと組み合わせて投与される本発明の化合物、または混合nNOS/NMDA活性を有する化合物は、脳卒中および他の神経変性障害の状態の治療において有効である可能性がある。

30

【0143】

冠動脈バイパス手術からもたらされる合併症

脳損傷および認知機能障害は、いまだ冠動脈バイパス手術(CABG)を受けた患者の主要な合併症である(Rochら、N.Eng.J.Med. 335:1857~1864、1996; Shawら、Q.J.Med. 58:59~68、1986)。手術後のこの脳障害は、手術前の脳微小塞栓による虚血の結果である。NMDAアンタゴニストであるレマセミドの無作為化試験において、患者は、欠損の減少に加えて学習能力における手術後の有意で全体的な改善を示した(Arrowsmithら、Stroke 29:2357~2362、1998)。グルタミン酸の過剰な放出およびカルシウム流入によって生じる興奮毒性の関与を考慮すると、本発明の化合物などの神経保護剤またはNMDAアンタゴニストは、単独または(上記のように)組み合わせて、CABG後に神経学的結果を改善させる有益な作用を有する可能性があることが期待されている。

40

【0144】

AIDS関連認知症

HIV-1感染症は、認知症を生じさせることがある。HIV-1コートタンパク質gp-120は、低ピコモルレベルで大脳皮質初代培養においてニューロンを殺し、外部のグルタミン酸およ

50

びカルシウムを必要とする(Dawsonら、90(8):3256~3259、1993)。この毒性は、神経保護剤、例えば、本発明の化合物を、単独でまたは他の治療剤(例えば、(上記のような)NMDAアンタゴニストなど)と組み合わせて投与することによって軽減することができる。

【0145】

本発明の組合せのいずれかのために有用な他の化合物、例えば、NMDAアンタゴニストの例には、アプチガネル、ベソンプロジル、ブジピン、コナントキンG、デルセミン、デキササピノール、フェルバマート、フルオロフェルバメート、ガシクリジン、グリシン、イペノキサゾン、カイトセファリン、ラニセミン、リコスチネル、ミダホテル、ミルナシプラン、ネラメキサソ、オルフェナドリン、レマセミド、トピラメート、(R)- α -アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-プロパン酸; 1-アミノシクロペンタン-カルボン酸; [5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸; α -アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサンプロパン酸; α -アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸; (3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸; 3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエチニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン 5-オキシドの2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの塩; N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン; N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン; 6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸; 7-クロロチオキヌレン酸; (3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸; (-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン; 4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸; (2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[[[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸; (3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール; 2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド; 1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン; [2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-9-オール; 2-ヒドロキシ-5-[[[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸; 1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール; 1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン; 2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン; 3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン; および3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミドまたは米国特許第6,071,966号、同第6,034,134号、および同第5,061,703号において記載されているものが挙げられる。

【0146】

心原性ショック

心原性ショック(CS)は、NOおよび炎症性サイトカインのレベルの増加と一致する急性心筋梗塞の患者の主要な死因である。高レベルのNOおよびペルオキシナイトライトは、心筋の収縮性に対する直接の阻害、心筋におけるミトコンドリア呼吸の抑制、グルコース代謝の変化、カテコールアミン反応性の減少、および全身的血管拡張の誘発を含めた多くの作用を有する(Hochman、Circulation107:2998、2003)。持続ショックを有する11人の患者の臨床試験において、NOS阻害剤L-NMMAの投与は、30日間まで尿量および血圧および72%の生存率の増加をもたらした(Cotterら、Circulation101:1258~1361、2000)。30名の患者の無作為化試験において、L-NAMEが患者の死亡率を67%から27%に減少させたことが報告された(Cotterら、Eur.Heart.J.24(14):1287~95、2003)。同様に、単独または他の治療剤と組み合わせた本発明の化合物の投与は、心原性ショックの治療において有用である可

10

20

30

40

50

能性がある。

【0147】

不安および抑うつ

強制水泳試験(FST)におけるラットおよびマウスの最近の研究は、NOS阻害剤がマウスにおいて抗うつ作用を有し(Harkinら、Eur.J.Pharm.372:207~213、1999)、それらの作用がセロトニン依存性機序によって媒介されることを示す(Harkinら、Neuropharmacology44(5):616~623、1993)。7-NIは、ラット十字迷路試験において抗不安作用を示し(Yildizら、Pharmacology、Biochemistry and Behavior65:199~202、2000)、一方では選択的nNOS阻害剤TRIMは、抑うつのFSTモデルおよび明暗コンパートメント試験における不安の両方において有効である(Volkeら、Behavioral Brain Research140(1~2):141~7、2003)。患っている個人への単独または他の治療剤(例えば、抗うつ剤など)と組み合わせた本発明の化合物の投与は、不安または抑うつの治療において有用である可能性がある。

10

【0148】

注意欠陥多動性障害

自然発症高血圧(SHR)ラットおよびNaples低興奮性(NHE)ラットにおける環境刺激に対する非選択的注意(NSA)は、注意欠陥多動性障害(ADHD)の動物モデルとして使用されてきた(Aspideら、Behav.Brain Res.95(1):23~33、1998)。これらの遺伝子改変動物は、正常な動物において観察されるよりもより短期間の立ち上がりエピソードの増加を示す。L-NAMEの10mg/kgの単回注射は、立ち上がり期間の増加をもたらした。同様に、ニューロンにより選択的な7-NINAを使用して、急速投与(i.p.)後に立ち上がり期間の増加が観察された一方、単回の持続放出用量または多回の持続放出用量(DMSO中s.c.)は反対の作用を生じた。したがって、本発明の化合物の投与は、ADHDの治療において有用である可能性がある。

20

【0149】

精神病

フェンシクリジン(PCP)は、ヒトおよび哺乳動物において行動の副作用(精神病を有する患者において観察されるものと一致する)を生じさせる非競合的NMDAチャネル遮断剤である。精神病の2種の動物モデルにおいて、nNOS選択的阻害剤AR-R17477は、PCP誘発性の移動運動の亢進および聴覚性驚愕反応(acoustic response startle)の前パルス阻害におけるPCP誘発性の欠損を拮抗させた(Johanssonら、Pharmacol.Toxicol.84(5):226~33、1999)。これらの結果は、精神病におけるnNOSの関与を示唆している。したがって、患っている個人への本発明の化合物の投与は、これもしくは関連した疾患または障害の治療に有用である可能性がある。

30

【0150】

頭部外傷

頭部外傷を有する患者における神経障害のメカニズムは、脳卒中のメカニズムに匹敵し、過剰なグルタミン酸放出からの興奮毒性カルシウム流入、ミトコンドリア機能不全および炎症からの酸化ストレスおよびフリーラジカル生成に関連する(Drug & Market Development9(3):60~63、1998)。7-NIおよび3-プロモ-7-ニトロインダゾールなどの一酸化窒素シンターゼ(NOS)阻害剤で処置した動物は、実験的外傷性脳損傷(TBI)後の神経脱落において改善を示した(Mesengeら、J.Neurotrauma、13:209~14、1996)。患っている個人への本発明の化合物の投与はまた、頭部外傷における神経障害の治療に有用である可能性がある。

40

【0151】

低体温心停止

低体温心停止(HCA)は、脳が血流妨害の期間中の損傷に対して感受性である場合、心臓手術の間に虚血性損傷から保護するために使用される技術である。HCAの間の補助剤として様々な神経保護剤が使用されてきており、HCAの間に一酸化窒素産生を減少させることは、神経機能の改善をもたらすことが予測される。これは、グルタミン酸興奮毒性がHCA誘発性神経障害において役割を果たし(Redmondら、J.Thorac.Cardiovasc.Surg.107:776~87、1994;Redmondら、Ann.Thorac.Surg.59:579~84、1995)、NOがグルタミン酸興奮毒性

50

を媒介する(DawsonおよびSnyder、J.Neurosci.14:5147~59、1994)ことを示した従前の研究に基づいている。18 で2時間のHCAを受けた32匹のイヌの研究において、ニューロンNO S阻害剤は、脳のNO産生を減少させ、ニューロン壊死を有意に減少させることが示され、対照と比較して優れた神経機能をもたらした(Tsengら、Ann.Thorac.Surg.67:65~71、1999)。本発明の化合物の投与は、患者を心臓手術の間の虚血性損傷から保護するために有用である可能性がある。

【0152】

神経毒性および神経変性疾患

ミトコンドリア機能不全、グルタミン酸興奮毒性、およびフリーラジカル誘発性酸化損傷は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、およびハンチントン舞踏病(HD)を含めた多くの神経変性疾患の根底にある病因であると思われ(Schulzら、Mol.Cell.Biochem.174(1~2):193~197、1997;Beal、Ann.Neurol.38:357~366、1995)、NOは、これらのメカニズムにおける主要なメディエーターである。例えば、Dawsonらによって、PNAS88(14):6368~6371、1991において、7-NIおよびL-NAMEなどのNOS阻害剤は、N-メチル-D-アスパラギン酸および関連する興奮性アミノ酸によって誘発される神経毒性を防止することが示された。

【0153】

(a)パーキンソン病

研究によって、NOは、パーキンソン病の一般的に使用される動物モデルである1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)神経毒性において重要な役割を果たすことがまた示された(Matthewsら、Neurobiology of Disease4:114~121、1997)。MPTPは、MAO-BによりMPP+に変換され、ドーパミン輸送体によってドーパミン含有ニューロンのミトコンドリアに急速に取り込まれ、続いてnNOSが活性化され、神経細胞死をもたらされる。nNOS遺伝子欠損変異マウス(eNOS遺伝子欠損ではない)において、線条体へのMPP+注射後、黒質における病変が減少した。非特異的阻害剤L-NAMEがそうであったように(T.S.Smithら、Neuroreport1994、5、2598~2600)、霊長類研究において、7-NIは、MPTP曝露後に著明な神経保護および抗パーキンソン病作用を及ぼす(Hantrayeら、Nature Med.2:1017~1021、1996)。これらの結果は、適切な用量のNOS阻害剤(例えば、本発明の化合物など)の投与が、パーキンソン病の治療において有益である可能性があることを示唆する。

【0154】

(b)アルツハイマー病(AD)

ADの病理は、活性化ミクログリアおよびアストロサイトにより浸潤されるβ-アミロイド斑と関連する。培養されたラットミクログリアがβ-アミロイドに曝された場合、特にβ-インターフェロンの存在下で、ミクログリアにおける一酸化窒素の顕著な放出がある(Goodwinら、Brain Research692(1~2):207~14、1995)。皮質ニューロン培養物において、一酸化窒素シンターゼ阻害剤による処理は、ヒトβ-アミロイドによって誘発された毒性に対して神経保護を提供する(Resinkら、Neurosci.Abstr.21:1010、1995)。神経変性障害における興奮毒性のグルタミン酸仮説と一致して、弱いNMDAアンタゴニストであるアマンタジンは、PD患者の平均余命を増加させる(Uittiら、Neurology46(6):1551~6、1996)。脳血管型またはアルツハイマー型認知症を有する患者の予備的なプラセボ対照試験において、NMDAアンタゴニストであるメマンチンは、改良された全般臨床改善度および老人患者についての行動評価尺度スコアと関連があった(WinbladおよびPoritis、Int.J.Geriatri.Psychiatry14:135~46、1999)。これらの結果は、適切な用量のNOS阻害剤(例えば、本発明の化合物など)の投与が、ADの治療において有益である可能性があることを示唆する。

【0155】

(c)筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、選択的運動神経細胞死によって特徴付けられる致命的な神経変性疾患である。ALSの病因は、グルタミン酸輸送体によるグルタミン酸の不十分な排除であり、脊髄運動ニューロンにおけるCa²⁺透過性AMPA受容体の特異的分布がグルタミン酸誘発性神経毒性を示すことを、蓄積された証拠は示唆する。nNOS免疫反応性の増加が

10

20

30

40

50

、ALS患者の脊髄(Sasakiら、Acta Neuropathol.(Berl)101(4):351~7、2001)およびグリア細胞(Anneserら、Exp.Neurol.171(2):418~21、2001)において見出され、これはNOをALSの病因における重要な要因として結びつける。これらの結果は、適切な用量のNOS阻害剤(例えば、本発明の化合物など)の投与が、ALSの治療において有益である可能性があることを示唆する。

【0156】

(d)ハンチントン舞踏病

Httタンパク質における突然変異から生じるハンチントン舞踏病(HD)の病因は、興奮毒性、酸化ストレスおよびアポトーシスと関連し、それらの全てにおいて、過剰なNOが明確な役割を有する(Petersonら、Exp.Neurol.157:1~18、1999)。酸化損傷は、エネルギー代謝における欠陥の主要な結果の1つであり、興奮毒およびミトコンドリア阻害剤の注射後のHDモデルにおいて存在する(A.Petersenら、Exp.Neurol.157:1~18、1999)。このミトコンドリア機能不全は、HDにおける選択的および進行性神経細胞脱落と関連する(Brownら、Ann.Neurol.41:646~653、1997)。NOは、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体IVを直接障害することができる(Calabreseら、Neurochem.Res.25:1215~41、2000)。線条体中型有棘ニューロンは、HDにおける運動機能障害の発生のための第1標的であるように思われる。これらのニューロン上のNMDA受容体の過剰リン酸化および活性化は、運動機能障害の発生に参与しているようである。NMDAアンタゴニストであるアマンタジンは、HDにおいて舞踏病様ジスキネジアを改善することが臨床的に示された(Verhagen Metmanら、Neurology59:694~699、2002)。NMDA媒介による神経毒性におけるnNOSの役割を鑑みて、nNOS阻害剤、特にnNOS/NMDAの混合とのnNOS阻害剤、またはnNOSおよびNMDA活性を有する薬物の組合せもまた、HDの作用および/または進行の改善において有用であろうことが期待される。例えば、ラットを7-ニトロインダゾールによって前処理することによって、マロネートの定位固定注射によって誘発される線条体病変(ハンチントン舞踏病に似た状態をもたらす傷害である)を軽減する(Hobbsら、Ann.Rev.Pharm.Tox.39:191~220、1999)。ヒト変異型htt exon1(116のCAG反復)を発現しているHDのR6/1トランスジェニックマウスモデルにおいて、11週、19週および35週においてマウスは脂質過酸化の進行性増加を示し、11週では、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)は野生型(WT)マウスと同様正常レベルであり、19週では最大レベルであり、これはWTマウスにおいて観察されるものを超え、疾患の悪化の初期に相当し、最後に、35週では、WTマウスにおいて観察されるものより低いレベルに低下する(Perez-Sevrianoら、Brain Res.951:36~42、2002)。SOD活性の増加は、代償性神経保護メカニズムに起因し、35週での低下したレベルは、保護メカニズムの障害に相当する。SODのレベルと同時に、カルシウム依存性NOSのレベルは、WTおよびR6/1マウスの両方において11週のマウスについて同じであったが、WT対照マウスと比較して19週では有意に上昇し、35週では低下した。nNOS発現のレベルはまた、19週で対照と比較して劇的に上昇したが、35週で対照と比較して有意に低下した。eNOS発現のレベルにおいて有意差は観察されず、疾患の進行の間にiNOSタンパク質を検出することはできなかった。体重減少、足を握り締める拳動、ならびに水平および上下移動の増加によって測定される疾患の進行的な形質発現は、NOS活性およびnNOS発現の変化と一致する。最後に、R6/2トランスジェニックHDマウスおよびWTマウスの両方へのL-NAME投与の作用は、対照と同様に10mg/kg用量で握り締める拳動のレベルの改善を示し、これは最も高用量の500mg/kgで悪化した(Deckelら、Brain Res.919(1):70~81、2001)。HDマウスにおける体重増加の改善はまた、10mg/kgの用量で有意であったが、高用量レベルのL-NAMEでは対照と比較して減少した。これらの結果は、適切な用量のNOS阻害剤(例えば、本発明の化合物など)の投与が、HDの治療において有益である可能性があることを示す。

【0157】

(e)多発性硬化症(MS)

MSは、サイトカインおよび他の炎症メディエーターが関与するCNSの炎症性脱髄性疾患である。多くの研究は、NOおよびその反応性誘導体ペルオキシナイトライトがMSの病因に参与していることを示唆する(Acarら、J.Neurol.250(5):588~92、2003;Calabreseら、Ne

10

20

30

40

50

urochem.Res.28(9):1321~8、2003)。MSのモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)において、nNOSレベルはEAEラットの脊髄において僅かに増加し、7-ニトロインダゾールによる処置は、EAE麻痺の発症の有意な遅延をもたらす(Shin、J.Vet.Sci.2(3):195~9、2001)。これらの結果は、適切な用量のNOS阻害剤(例えば、本発明の化合物など)の投与が、MSの治療において有益である可能性があることを示唆する。

【0158】

(f)メタンフェタミン誘発性神経毒性

メタンフェタミンは、ドーパミン神経終末をin vivoで破壊することにより神経毒性である。メタンフェタミン誘発性神経毒性は、in vitro(Shengら、Ann.N.Y.Acad.Sci.801:174~186、1996)およびin vivo動物モデル(Itzhakら、Neuroreport11(13):2943~6、2000)において、NOS阻害剤による治療によって軽減することができることが示されてきた。同様に、nNOS選択的阻害剤であるAR-17477ARは、マウスにおいて5mg/kg(s.c)で、マウス脳におけるニューロフィラメントタンパク質NF68のメタンフェタミンが誘発する損失を防止することができ、線条体ドーパミンおよびホモバニリン酸(HVA)の損失を防止することができた(Sanchezら、J.Neurochem.85(2):515~524、2003)。これらの結果は、適切な用量のNOS阻害剤(例えば、本発明の化合物など)の投与が、メタンフェタミン誘発性神経毒性の治療において有益である可能性があることを示唆する。

【0159】

単独または他の治療剤(例えば、NMDAアンタゴニストなど)と組み合わせた本発明の化合物の投与は、本明細書に記載する神経変性疾患のいずれかの保護または治療のために有用であることがある。さらに、本発明の化合物は、神経保護を評価するために使用される標準的アッセイにおいて試験することができる(例えば、Am.J.Physiol.268:R286、1995を参照されたい)。

【0160】

薬物依存および薬物嗜癖(例えば、薬物、アルコールおよびニコチンへの依存)

薬物誘発性報酬および依存の過程における重要なステップは、中脳辺縁系ドーパミンニューロンからのドーパミン放出の制御である。コカインの慢性服用は、ドーパミンのシナプスレベルを制御する重要なタンパク質であるドーパミン輸送体(DAT)の発現を変化させる。

【0161】

(a)コカイン嗜癖

動物は確実に静脈内に刺激薬を自己投与し、ドーパミンはそれらの強化効果において重大な意味を持つことを、研究は示してきた。最近、NO含有ニューロンは、線条体および腹側被蓋野の領域においてドーパミンと共に共存し、NOは刺激薬により惹起されたドーパミン(DA)放出を調節できることが示された。ドーパミンD1受容体アンタゴニストの投与は、NOS活性のマーカである線条体のNADPH-ジアフォラゼ染色のレベルを減少させ、一方、D2アンタゴニストは、反対の作用を生じさせる。NOS基質であるL-アルギニンはまた、DA放出の強力なモジュレーターである。また、多数のNO産生剤は、DA流出を増加させ、またはin vitroおよびin vivoの両方で再取込みを阻害する。L-NAMEは、自己投与の量を減らすことによって、および連続的なコカイン注射の間の反応間時間を増加させることによって、コカイン強化を有意に変化させることが示された(PudiakおよびBozarth、Soc.Neurosci.Abs.22:703、1996)。これは、本発明の化合物によるNOS阻害が、コカイン嗜癖の治療において有用である可能性があることを示す。

【0162】

(b)モルヒネ/オピオイド誘発性耐性および離脱症状

成体および幼児期の動物のオピオイド依存におけるNMDAおよびNO経路の両方の役割を支持する多くの証拠がある。モルヒネ硫酸塩を注射された成体または幼児期のげっ歯類は、ナルトレキソンによる沈殿後、行動離脱が発生した。ナルトレキソン開始後の離脱症状は、7-NIまたはL-NAMEなどのNOS阻害剤の投与によって減少させることができる(ZhuおよびBarr、Psychopharmacology150(3):325~336、2000)。関連した研究では、よりnNOS選択的

10

20

30

40

50

な阻害剤7-NIは、より選択的でない化合物より、咀嚼、唾液分泌および生殖作用を含めたモルヒネ誘発性離脱症状をより軽減することが示された(Vaupelら、Psychopharmacology(Berl.)118(4):361~8、1995)。これは、本発明の化合物によるNOS阻害が、モルヒネ/オピオイド誘発性耐性および離脱症状の治療において有用である可能性があることを示す。

【0163】

(c)エタノール耐性および依存

アルコール依存に影響を与える要因の中で、エタノールの作用に対する耐性は、それがアルコール飲料の過剰な飲用を促進することから、重要な構成要素である(LeおよびKiianmaa、Psychopharmacology(Berl.)94:479~183、1988)。ラットを用いた研究において、運動失調および低体温に対するエタノール耐性は急速に発生し、脳内エタノール濃度を変化させることなく、7-NIのi.c.v.投与によって阻止することができる(WazlawikおよびMorato、Brain Res.Bull57(2):165~70、2002)。他の研究では、L-NAMEによるNOS阻害(Rezvanira、Pharmacol.Biochem.Behav.50:265~270、1995)またはnNOSアンチセンスのi.c.v.注射によるNOS阻害(Naassilara、Pharmacol.Biochem.Behav.67:629~36、2000)は、これらの動物におけるエタノール消費を減少させた。これは、本発明の化合物によるNOS阻害が、エタノール耐性および依存の治療において有用である可能性があることを示す。

【0164】

単独または他の治療剤(例えば、NMDAアンタゴニストなど)と組み合わせた本発明の化合物の投与は、薬物依存および薬物嗜癖の治療において有用である可能性がある。

【0165】

てんかん

7-NIとカルバマゼピンなどの特定の抗痙攣剤との同時投与は、回転ロッド(roto-rod)動作を変化させない濃度で、ラットの扁桃体キンドリング発作に対して相乗的保護作用を示す(Borowiczら、Epilepsia41(9):112~8、2000)。したがって、例えば、本発明の化合物などのNOS阻害剤は、単独でまたは他の治療剤(例えば、抗てんかん剤など)と組み合わせて、てんかんまたは同様の障害の治療において有用である可能性がある。本発明の組合せにおいて有用な抗てんかん剤の例には、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、オクスカルバゼピン、フェニロイン、トピラメート、およびバルプロエートが挙げられる。

【0166】

糖尿病性腎症

NO副産物の尿中排泄は、ストレプトゾトシン処理後に糖尿病ラットにおいて増加し、NO合成の増加が、糖尿病性糸球体過剰濾過に参与していることが示唆されてきた。ニューロンアイソフォームnNOSは、腎臓のヘンレ係蹄および緻密斑において発現し、7-NIを使用したこのアイソフォームの阻害は、腎臓の細動脈圧または腎臓の血流に影響を与えることなく糸球体濾過を減少させる(Sigmonら、Gen.Pharmacol.34(2):95~100、2000)。非選択的NOS阻害剤であるL-NAMEおよびnNOS選択的7-NIの両方は、糖尿病動物において腎臓の過剰濾過を正常化する(Itoら、J.Lab Clin.Med.138(3):177~185、2001)。したがって、本発明の化合物の投与は、糖尿病性腎症の治療において有用である可能性がある。

【0167】

薬物乱用頭痛

薬物乱用頭痛(MOH)は、複合鎮痛剤、オピオイド、バルビツレート、アスピリン、NSAID、カフェインおよびトリプタンの過剰使用と関連し、これらのタイプの薬物の有用性を限定する一般的な問題である(DienerおよびLimmroth、Medication-overuse headache:a worldwide problem、Lancet Neurol.2004:3、475~483)。1ヵ月当たり15日間を超えて存在する場合、一般に頭痛と定義される(頭痛分類委員会、The International Classification of Headache Disorders(第2版)。Cephalalgia2004:24(追補1);9~160)。片頭痛または緊張型頭痛のための患者の急性期治療によって、頭痛悪化、毎日の頭痛の発生の危険性が高まり、または急性薬物が過剰に摂取された場合、治療に対して不応性となる場合があることは十分な資料の裏付けがある(Zeebergら、Cephalalgia2006:26、1192~1198)。MOH患者は一般に、薬物を乱用している一方、予防的薬物投与に反応しない。現在、MOHに最適な

10

20

30

40

50

治療法は薬物を中断することであるが、これは悪心、嘔吐および睡眠障害などの離脱症状を伴うことが多い。2カ月間薬物を中断したMOHを患っている片頭痛または緊張型頭痛患者では、頭痛頻度が減少する(45%)一方、多くの患者で、離脱後に変化がない(48%)か、または頭痛が悪化した(Zeebergら、Cephalalgia2006:26、1192~1198)。したがって、MOHを患っている患者について未だ対処されていない大きな必要性が存在する。

【0168】

頭痛頻度の増加、頭痛領域の拡大および皮膚アロディニアの発生などのMOHの特定の特徴は、三叉神経の侵害受容経路および中脳水道周辺灰白領域(periacqueductal grey area)の薬物誘発性中枢感作の結果であると考えられている(WaeberおよびMoskowitz、Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine、Neurology:2003、61(Suppl.4);S9~20)。覚醒剤に対する行動的増感現象と同様に、頭痛薬(例えば、トリプタン)の反復投与は、頭痛を治療するために使用される様々な薬物の間で交差感作をもたらす。シナプス可塑性の変化は、細胞内のカルシウムおよび一酸化窒素レベルの変化を伴う。慢性頭痛、片頭痛を患っている患者およびMOH患者は、血小板ニトレートレベルの増加を示す。したがって、MOHにおける感作の発生は、CNSにおけるNOおよびカルシウムレベルの変化によって媒介されると考えられる(Sarchielliら、Nitric oxide pathway, Ca²⁺, and serotonin content in platelets from patients suffering from chronic daily headache、Cephalalgia、1999:19;810~816)。中枢感作の発生がnNOSによって媒介されることを考慮すると(Cizkovaら、Brain.Res.Bull.2002;58(2):161~171、Choiら、J.Neurol.Sci.1996;138(1~2):14~20)、したがって本発明の化合物などのニューロン一酸化窒素シンターゼ阻害剤は、他の頭痛薬と同時に使用した場合、MOHの予防および治療において有用であろうことが期待される。nNOS阻害剤によるCTTHおよび片頭痛治療の両方は、MOHの発生をもたらさないこともまた期待される。

【0169】

消化器障害

nNOSは、小腸における総NOSの90%超を構成する。iNOSは恒常的に存在するが、それは総NOS活性の10%未満を占め、eNOSは本質的に腸において検出不可能である(Qu XWら、Type I nitric oxide synthase(NOS) is the predominant NOS in rat small intestine.Regulation by platelet-activating factor.Biochim Biophys Acta、1999;1451:211~217)。腸におけるnNOSの主要な機能は、神経系のNANC成分におけるニューロンのシグナル伝達を介した消化管の運動性の制御であると考えられている。NOは、下部食道、幽門、オッディ括約筋、および肛門における括約筋の筋緊張を制御する。NOはまた、胃底の調節反射および腸の蠕動反射を制御する。NOS阻害剤は、胃内容物排出および結腸通過を遅らせることが知られている(T.Takahashi J.Gastroenterol、2003;38(5):421~30)。したがって、nNOS阻害剤は、胃内容物排出の遅延または結腸通過の緩徐化から恩恵を受けるGI障害において治療剤である場合がある。ダンピング症候群は、食物が胃からあまりにも急速に空にされ、小腸において栄養素の効率的な吸収が可能となるように適切に準備されていない未消化の食物が小腸に満ちる障害であり、胃切除術後に観察されることが多い。したがって、本発明の化合物の投与は、ダンピング症候群などの消化器障害の治療において有用である可能性がある。本研究の化合物を使用して他の刺激性腸症候群を治療することもできる。

【0170】

内臓痛

内臓痛は疼痛の最も普通の疼痛であり、治療すべき疼痛の最も難しい形態の一つである。内臓痛は体性痛と異なり、一般的に身体の内腔または器官に起因する疼痛として記載され、次の5つの重要な臨床的かつ感覚的特徴を有する：(1)全ての内臓器官から惹起されるものでない(例えば、肝、腎、肺臓)；(2)常に内臓傷害と連結するものでない(例えば、小腸の切断は疼痛を惹起しない)；(3)散在性でない；(4)他の部位に関係する；および(5)他の自律性および運動反射に関係しうる(例えば、吐き気、腎仙痛由来の低背筋肉伸長)(Lancet 353、2145-48、1999)。いくつかの理論が内臓痛の機構に対して提案されている。第1の理論では、内臓は別々のクラスの神経細胞により神経支配されており、一つ

10

20

30

40

50

は自律調節に関わり、他は疼痛などの感覚現象に関わる。第2の理論は、低頻度の活性化（通常調節シグナル）でまたは高頻度の活性化（強い疼痛により誘導されるシグナル）で活性化される単独の均一なクラスの感覚受容体を示唆する。しかし、研究は、内臓が2つのクラスの侵害性感覚受容体：高い閾値（ほとんど、心、静脈、肺、気道、食道、胆汁系、小腸、大腸、尿管、膀胱、および子宮に見出され、侵害性刺激により活性化される機械的受容体である）ならびに非侵害性および侵害性刺激に反応する低い閾値強度（心、食道、大腸、膀胱、および精巣）をコードする受容体により神経支配されることを示す。さらに他の理論は、通常は刺激に対して不応答であって、炎症中は活性化または感作化しうる求心性繊維成分（サイレント侵害受容体）を示唆する（Trends Neurosci.15, 374-78, 1992）。感作化されると、これらの侵害受容体は、通常内部器官で起こって脊髄への収束性入力に高い閉門を生じる非侵害性刺激に対しても応答し、続いて末梢神経入力の効果を増幅する中枢神経機構をトリガーする。

10

【0171】

内臓痛は新生物、感染、または傷害から生じうる。例えば、内臓痛は、身体他の部分に対する疼痛に係る内部器官に対する疾患または傷害により引き起こされうる。本発明の化合物はまた、内臓痛、すなわち、例えば、刺激性腸症候群、炎症性腸症候群、膵炎、憩室炎、クローン病、腹膜炎、心外膜炎、肝炎、虫垂炎、腸炎、胆嚢炎、胃腸炎、子宮内膜炎、月経困難症、間質性膀胱炎、前立腺炎、胸膜炎、上部胃腸消化不良、腎仙痛、または胆石仙痛に対する二次的内臓痛；肝、腎、卵巣、子宮、膀胱、腸、胃、食道、十二指腸、小腸、大腸、脾臓、膵臓、虫垂、心、または腹膜の疾患に対する二次的内臓痛；新生物または傷害から生じる内臓痛；または感染から生じる内臓痛を治療するために用いることもできる。本発明の方法により治療される内臓痛は炎症性であってもまたは非炎症性であってもよい。

20

【0172】

内臓痛モデルおよび試験法は当技術分野で公知である（例えば、Bourdu et al., Gastroenterology 128:1996-2008, 2005；Vera-Portocarrero et al., Gastroenterology 130:2155-2164, 2006；およびSparmann et al., Gastroenterology 112:1664-1672, 1997）。

【0173】

組合せ製剤、およびその使用

上記の製剤に加えて、1種または複数の本発明の化合物は、他の治療剤と組み合わせて使用することができる。例えば、1種または複数の本発明の化合物は、他のNOS阻害剤と合わせることができる。この目的のために有用な例示的阻害剤には、これらだけに限定されないが、米国特許第6,235,747号、米国特許第7,141,595号および米国特許第7,375,219号、米国特許出願第09/127,158号、同第09/325,480号、同第09/403,177号、同第09/802,086号、同第09/826,132号、同第09/740,385号、同第09/381,887号、同第10/476,958号、同第10/483,140号、同第10/484,960号、同第10/678,369号、同第10/819,853号、同第10/938,891号、同第11/436,393号、同第11/787,167号、同第12/054,083号および同第12/272,656号；国際公開第W097/36871号、同第W098/24766号、同第W098/34919号、同第W099/10339号、同第W099/11620号、および同第W099/62883号において記載されたものが挙げられる。

30

【0174】

他の例では、1種または複数の本発明の化合物は、抗不整脈剤と組み合わせることができる。例示的抗不整脈剤には、これらだけに限定されないが、リドカインおよびメキシレチンが挙げられる。

40

【0175】

GABA-Bアゴニスト、 α -2-アドレナリン受容体アゴニスト、コレシストキニンアンタゴニスト、5HT_{1B/1D}アゴニスト、またはCGRPアンタゴニストはまた、1種または複数の本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。 α -2-アドレナリン受容体アゴニストの非限定的例には、クロニジン、ロフェキシジン、およびプロパノロールが挙げられる。コレシストキニンアンタゴニストの非限定的例には、L-365,260、CI-988、LY262691、S0509、または米国特許第5,618,811号において記載されているものが挙げられる。本発明の

50

化合物と組み合わせて使用することができる5HT_{1B/1D}アゴニストの非限定的例には、ジヒドロエルゴタミン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、ドニトリプタン、またはゾルミトリプタンが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができるCGRPアンタゴニストの非限定的例には、国際公開第WO9709046号において記載されているようなキニーネ類似体、国際公開第WO0132648号、同第WO0132649号、同第WO9811128号、同第WO9809630号、同第WO9856779号、同第WO0018764号において記載されているような非ペプチドアンタゴニスト、または他のアンタゴニスト(SB-(+)-273779もしくはBIBN-4096BSなど)が挙げられる。

【0176】

NK₁受容体アンタゴニストとしても知られているサブスタンスPアンタゴニストはまた、1種または複数の本発明の化合物と組み合わせて有用である。この目的のために有用な例示的阻害剤には、これらだけに限定されないが、米国特許第3,862,114号、同第3,912,711号、同第4,472,305号、同第4,481,139号、同第4,680,283号、同第4,839,465号、同第5,102,667号、同第5,162,339号、同第5,164,372号、同第5,166,136号、同第5,232,929号、同第5,242,944号、同第5,300,648号、同第5,310,743号、同第5,338,845号、同第5,340,822号、同第5,378,803号、同第5,410,019号、同第5,411,971号、同第5,420,297号、同第5,422,354号、同第5,446,052号、同第5,451,586号、同第5,525,712号、同第5,527,811号、同第5,536,737号、同第5,541,195号、同第5,594,022号、同第5,561,113号、同第5,576,317号、同第5,604,247号、同第5,624,950号、および同第5,635,510号;国際公開第WO90/05525号、同第WO91/09844号、同第WO91/12266号、同第WO92/06079号、同第WO92/12151号、同第WO92/15585号、同第WO92/20661号、同第WO92/20676号、同第WO92/21677号、同第WO92/22569号、同第WO93/00330号、同第WO93/00331号、同第WO93/01159号、同第WO93/01160号、同第WO93/01165号、同第WO93/01169号、同第WO93/01170号、同第WO93/06099号、同第WO93/10073号、同第WO93/14084号、同第WO93/19064号、同第WO93/21155号、同第WO94/04496号、同第WO94/08997号、同第WO94/29309号、同第WO95/11895号、同第WO95/14017号、同第WO97/19942号、同第WO97/24356号、同第WO97/38692号、同第WO98/02158号、および同第WO98/07694号;欧州特許出願公開第284942号、同第327009号、同第333174号、同第336230号、同第360390号、同第394989号、同第428434号、同第429366号、同第443132号、同第446706号、同第484719号、同第499313号、同第512901号、同第512902号、同第514273号、同第514275号、同第515240号、同第520555号、同第522808号、同第528495号、同第532456号、および同第591040号において開示されているそれらの化合物が挙げられる。

【0177】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切なクラスの抗うつ剤には、これらだけに限定されないが、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、選択的セロトニン再取込み阻害剤(SSRI)、選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤(NARI)、モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO)、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害剤(RIMA)、デュアルセロトニン/ノルアドレナリン再取込み阻害剤(SNRI)、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗うつ剤(NaSSA)、ならびに非定型抗うつ剤が挙げられる。

【0178】

ノルエピネフリン再取込み阻害剤の非限定的例には、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系(例えば、アジナゾラム、アミネプチン、アモキサピン、ブトリプチリン、デメキシブチリン、デスメチルアミトリプチリン、デスメチルクロミブラミン、デメキシブチリン、デシプラミン、ドキセピン、ドチエピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンオキシド、イプリンドール、ロフェブラミン、マプロチリン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロリプラミン、ノルトリプチリン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチフェン、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン、トリミプラミン、トリミプラミニアミルトリプチルイノキシド(trimipramineamiltriptylinoxide)など)、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。

【0179】

選択的セロトニン再取込み阻害剤の非限定的例には、例えば、クロミプラミン、フェモキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリン、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。

【0180】

選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤の非限定的例には、例えば、アトモキセチン、ブプロピオン、レボキセチン、トモキセチン、およびビロキサジン、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。

【0181】

選択的モノアミン酸化酵素阻害剤の非限定的例には、例えば、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。本発明の組合せにおいて有用な他のモノアミン酸化酵素阻害剤には、クロルジリン、シモキサトン、ベフロキサトン、プロファロミン、バジナブリン、BW-616U(Burroughs Wellcome)、BW-1370U87(Burroughs Wellcome)、CS-722(RS-722)(三共)、E-2011(エーザイ)、ハルミン、ハルマリン、モクロベミド、PharmaProjects3975(Hoechst)、R041-1049(Roche)、RS-8359(三共)、T-794(田辺製薬)、トロキサトン、K-Y1349(KalirおよびYoudim)、LY-51641(Lilly)、LY-121768(Lilly)、M&B9303(May & Baker)、MDL72394(Marion Merrell)、MDL72392(Marion Merrell)、セルクロレミン、およびMO1671、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。本発明において使用することができるモノアミン酸化酵素の適切な可逆的阻害剤には、例えば、モクロベミド、および製薬上許容されるその塩が挙げられる。

【0182】

デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み遮断剤の非限定的例には、例えば、デュロキセチン、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドン、およびベンラファキシンが挙げられる。

【0183】

本発明の方法において使用することができる他の抗うつ剤の非限定的例には、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナブリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサソ、インダルピン、インデロキサジン、レボプロチリン、リトキセチン、メジホキサミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミナブリン、モンチレリン、ネブラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチプチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン、チフルカルビン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、ベラリプリド、ピクアリン、ジメリジン、およびゾメトラピン、ならびに製薬上許容されるその塩、およびセイヨウオトギリソウハーブ、またはヒペンクインペルホラツム(Hypencuin perforatum)、またはその抽出物が挙げられる。

【0184】

他の例では、オピオイドは、1種または複数の本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。この目的のために有用な例示的オピオイドには、これらだけに限定されないが、アルフェentanil、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロボキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメタドン、メペリジン、メブタジノール、メタドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロボキシシルフェン、レミフ

10

20

30

40

50

エンタニル、スルフェンタニル、チリジン、およびトラマドールが挙げられる。

【0185】

さらなる他の例では、ステロイド剤または非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)などの抗炎症性化合物は、1種または複数の本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。ステロイド剤の非限定的例には、プレドニゾロンおよびコルチゾンが挙げられる。NSAIDの非限定的例には、アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルム酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、および2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンが挙げられる。本発明の化合物はまた、アセトアミノフェンとの組合せにおいて使用することができる。

10

20

【0186】

上記の組合せのいずれかを、任意の適切な疾患、障害、または状態を治療するために使用することができる。本発明の化合物および他の治療剤の組合せについての例示的使用を、下記に記載する。

【0187】

慢性神経因性疼痛におけるオピオイド-NOS阻害剤の組合せ

神経損傷は、神経因性疼痛として知られる異常な疼痛状態をもたらすことがある。臨床症状のいくつかには、触覚アロディニア(通常は非侵害性の機械的刺激に対する侵害受容反応)、痛覚過敏(通常の疼痛性刺激に対する疼痛強度の増大)、および自発痛が挙げられる。ラットにおける脊髄神経結紮(SNL)は、ヒト患者において観察される臨床症状と類似した、自発痛、アロディニア、および痛覚過敏を生じさせる神経因性疼痛の動物モデルである(KimおよびChung、Pain50:355~363、1992;Seltzer、Neurosciences7:211~219、1995)。

30

【0188】

神経因性疼痛は、オピオイド治療に対して特に非感受性であることがあり(Benedettiら、Pain74:205~211、1998)、オピオイド鎮痛剤に対して相対的に不応性であるとまだ考えられている(MacFarlaneら、Pharmacol.Ther.75:1~19、1997;Watson、Clin.J.Pain16:S49~S55、2000)。用量の増大によって、オピオイドの有効性の低下を克服することができるが、副作用および耐性の増加によって制限される。モルヒネ投与は、NOS系を活性化することが知られており、これはこの薬物の鎮痛作用を限定する(Machelskaら、NeuroReport8:2743~2747、1997;Wongら、Br.J.Anaesth.85:587、2000;XiangqiおよびClark、Mol.Brain.Res.95:96~102、2001)。しかし、モルヒネおよびL-NAMEの合わせた全身投与は、(単独で投与された薬物のいずれも有効でなかった)閾値下の用量で機械的および冷感アロディニアを軽減できることが示された(Ulugolら、Neurosci.Res.Com.30(3):143~153、2002)。L-NAMEは、nNOSヌル変異マウスにおいてモルヒネ鎮痛を増強するその能力を失うため、モルヒネ鎮痛に対してのL-NAME同時投与の作用は、nNOSによって媒介されるように思われる(ClarkおよびXiangqi、Mol.Brain.Res.95:96~102、2001)。L-NAMEまたは7-NIと、 μ -、 κ -、または δ -選択的オピオイドアゴニストとの同時投与を使用したテールフリックまたは足圧力モデルにおいて、増強された鎮痛が示されてきた(Machelskaら、J.Pharmacol.Exp.Ther.282:977~984、1997)。

40

50

【0189】

オピオイドは、中等度から重度の疼痛の治療のための重要な療法であるが、それらの有用性を限定する通常の副作用に加えて、オピオイド誘発性痛覚過敏のいくらか逆説的な出現は、実際に患者を疼痛に対してより感受性にし、患者の疼痛を潜在的に悪化させることがある(AngstおよびClark、Anesthesiology、2006、104(3)、570~587;Chuら、J.Pain2006、7(1)43~48)。耐性およびオピオイド誘発性痛覚過敏の発生は、脳におけるNO産生のレベルの上昇と一致する。オピオイドに対する鎮痛反応の減少は、NO誘発性のアップレギュレートされた痛覚過敏反応に起因する(HeinzenおよびPollack、Brain Res.2004、1023、175~184)。

【0190】

したがって、nNOS阻害剤のオピオイドとの組合せ(例えば、上記の組合せ)は、神経因性疼痛においてオピオイド鎮痛を増強し、オピオイド耐性およびオピオイド誘発性痛覚過敏の発生を防止することができる。

【0191】

慢性疼痛、神経因性疼痛、慢性頭痛または片頭痛のための抗うつ剤-NOS阻害剤の組合せ

多くの抗うつ剤が、神経因性疼痛(McQuayら、Pain68:217~227、1996)および片頭痛(Tomkinsら、Am.J.Med.111:54~63、2001)の治療のために使用され、セロトニン作動性またはノルアドレナリン作動性系を介して作用する。NOは、これらの系の神経調節物質としての役割を果たす(GarthwaiteおよびBoulton、Annu.Rev.Physiol.57:683、1995)。7-NIは、NA輸送体を介してニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストDMPPによってノルアドレナリン(NA)の放出を増強することが示された(Kissら、Neuroscience Lett.215:115~118、1996)。パロキセチン、チアネプチン、およびイミプラミンなどの抗うつ剤の局所投与は、海馬NOのレベルを減少させることが示された(Wegenerら、Brain Res.959:128~134、2003)。抗うつ剤が疼痛および抑うつを治療するのに有効であるメカニズムにNOが重要であり、nNOS阻害剤と抗うつ剤との組合せ、例えば上記の組合せは、より良好な治療をもたらすと思われる。

【0192】

片頭痛におけるセロトニン5HT_{1B/1D/1F}アゴニストまたはCGRPアンタゴニストとNOS阻害剤との組合せ

NO供与体であるグリセリルトリニトレート(GTN)の投与は、正常な個人において即時型頭痛を誘発し、片頭痛患者において4~6時間の潜伏期を伴う遅延型片頭痛発作をもたらす(Iversenら、Pain38:17~24、1989)。片頭痛発作を有する患者において、頸動脈における強力な血管拡張剤であるCGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)のレベルは、片頭痛発作の開始および消失と相関する(Durham、Curr Opin Investig Drugs5(7):731~5、2004)。5HT_{1B}、5HT_{1D}、および5HT_{1F}受容体において親和性を有する抗片頭痛薬であるスマトリプタンは、GTN誘発性即時型頭痛を減少させ、同時に大脳動脈および脳以外の動脈を収縮させる(IversenおよびOlesen、Cephalalgia、13(Suppl13):186、1993)。抗片頭痛薬リザトリプタンはまた、片頭痛の痛みの減少の後にCGRPの血漿レベルを減少させる(Stepienら、Neurochir.Pol.37(5):1013~23、2003)。したがって、NOおよびCGRPの両方は、片頭痛の原因として意味付けられてきた。セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストは、脳皮質切片におけるNMDA受容体誘起性NOシグナル伝達を遮断することが示された(Strosznajderら、Cephalalgia、19(10):859、1999)。これらの結果は、上記のそれらの組合せなどの、本発明の化合物と選択的もしくは非選択的5HT_{1B/1D/1F}アゴニストまたはCGRPアンタゴニストとの組合せが、片頭痛の治療に有用であろうことを示唆する。

【0193】

医薬組成物

本発明の化合物は好ましくは、in vivo投与に適した生物学的に適合した形態でヒト対象への投与のための医薬組成物に製剤される。したがって、他の態様では、本発明は、適切な希釈剤、担体、または賦形剤と混合した本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【0194】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態、塩、溶媒和物の形態、およびプロドラッグとして使用することができる。全ての形態は、本発明の範囲内である。本発明の方法によると、記載された化合物または塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグは、当業者が理解するであろうように、選択した投与経路によって、種々の形態で患者に投与することができる。本発明の化合物は、例えば、経口、非経口、口腔、舌下、経鼻、直腸、パッチ、ポンプ、または経皮的投与、およびしかるべく製剤された医薬組成物によって投与することができる。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋内、経上皮、経鼻、肺内、くも膜下腔内、直腸、および局所投与方法が挙げられる。非経口投与は、選択した期間に亘る持続注入によってよい。

10

【0195】

本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤と共に、または吸収可能な食用担体と共に経口投与することができ、あるいはそれはハードまたはソフトシェルゼラチンカプセル中に封入することができ、あるいはそれは錠剤に圧縮することができ、あるいはそれは食事の食物に直接組み込まれている場合がある。経口治療剤投与のために、本発明の化合物は、賦形剤と共に組み込まれる場合があり、摂取可能な錠剤、口腔錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハースなどの形態において使用する場合がある。

【0196】

本発明の化合物はまた、非経口的に投与することができる。本発明の化合物の溶液剤は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水中で調製することができる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSOおよびこれらの混合物中(アルコールと共にまたはアルコールを伴わずに)で、ならびに油中で調製することができる。保存および使用の通常の条件下で、これらの配合物は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含有する場合がある。適切な製剤の選択および調製のための従来手順および成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences(2003、第20版)および1999年に出版されたThe United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP24NF19)において記載されている。

20

【0197】

注射用の使用に適した医薬品形態には、滅菌水溶液または分散剤、および無菌注射剤または分散剤の即時調製のための無菌粉末が挙げられる。全ての場合において、形態は、無菌でなくてはならず、シリンジによって容易に投与することができる程度まで流動性でなくてはならない。

30

【0198】

経鼻投与のための組成物は、エアゾール剤、滴剤、ゲル剤、および散剤として好都合に製剤される場合がある。エアゾール製剤には典型的には、生理学的に許容できる水性もしくは非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液が含まれ、シール容器(微粒化装置と共に使用するためのカートリッジまたはリフィルの形態をとることができる)中の無菌形態の単回または多回用量で通常存在する。代わりに、シール容器は、計量バルブを取り付けた単回用量の鼻吸入器またはエアゾール剤ディスペンサーなどの一体の分注装置の場合があり、これは使用後に破棄することを意図している。剤形がエアゾール剤ディスペンサーを含む場合、それは、圧縮空気などの圧縮ガスの場合がある噴射剤またはフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤を含有する。エアゾール剤形はまた、ポンプアトマイザーの形態をとることができる。

40

【0199】

口腔または舌下投与に適した組成物には、錠剤、ロゼンジ、およびパステル剤が挙げられ、活性成分は、糖、アカシア、トラガカント、またはゼラチンおよびグリセリンなどの担体と共に製剤される。直腸投与のための組成物は、好都合にはカカオバターなどの従来剤基剤を含有する坐薬の形態にある。

【0200】

50

本発明の化合物は、動物、例えば、ヒトに、単独でまたは上で述べたような製薬上許容される担体と組み合わせて投与することができ、その割合は、化合物の溶解度および化学的性質、選択した投与経路、ならびに標準的薬務によって決定される。

【0201】

本発明の化合物および/または本発明の化合物を含む組成物の投与量は、化合物の薬学的特性;投与方法;レシピエントの年齢、健康、および体重;症状の性質および程度;治療の頻度、(もしあれば)併用療法のタイプ;ならびに治療される動物における化合物のクリアランス速度などの多くの要因によって変化する場合がある。当業者は、上記の要因に基づいて適切な投与量を決定することができる。本発明の化合物は、臨床反応によって必要に応じて調節される場合がある適切な用量で最初は投与される場合がある。本発明の化合物が0.05mg~3000mgの1日投与量(固形として測定)でヒトに投与される場合、一般に満足のいく結果を得ることができる。好ましい用量は、0.05~500mg/kg、さらに好ましくは0.5~50mg/kgの範囲である。

10

【0202】

本発明の化合物は、単独で、またはNOS阻害活性を有する他の薬剤と組み合わせて、または他のタイプの治療(NOSを阻害する場合があります、または阻害しない場合があります)と組み合わせて使用して、脳卒中、神経因性疼痛もしくは片頭痛の痛み、またはNOS阻害から恩恵を受ける他の障害を治療、予防し、かつ/またはそれらの危険性を減少させることができる。併用療法において、治療化合物の1種または複数の投与量は、単独で投与した場合の標準的投与量から減少させることができる。この場合、化合物の投与量は、合わせた場合に治療効果をもたらすべきである。

20

【0203】

上記の治療用途に加えて、本発明の化合物はまた、診断アッセイ、スクリーニングアッセイにおいて、および研究道具として使用することができる。

【0204】

診断アッセイにおいて、本発明の化合物は、NOS活性の同定または検出において有用であることがある。このような使用のために、化合物を、(本明細書において他の場所で記載したように)放射性標識し、生物の細胞集団と接触させることができる。細胞上の放射性標識の存在は、NOS活性を示すことができる。

30

【0205】

スクリーニングアッセイにおいて、本発明の化合物は、例えば、第1世代薬物として、NOSを阻害する他の化合物を同定するために使用することができる。研究道具として、本発明の化合物は、酵素アッセイおよびNOS活性の局在性を研究するためのアッセイにおいて使用することができる。このような情報は、例えば、診断または病態もしくは進行のモニタリングに有用であることがある。このようなアッセイにおいて、本発明の化合物はまた、放射性標識してもよい。

【0206】

NOS In vitro阻害アッセイ

本発明の化合物は、NOSのニューロンアイソフォーム(nNOS)の選択的阻害を示すことが見出された。当業者は、例えば、実施例34ならびに本明細書において下記に記載されている方法を使用することによって、化合物のiNOSおよび/またはeNOSよりもnNOSを優先的に阻害するそれらの効力について調べることができる。

40

【0207】

下記の非限定的実施例は、本発明の例示である。

【0208】

実施例

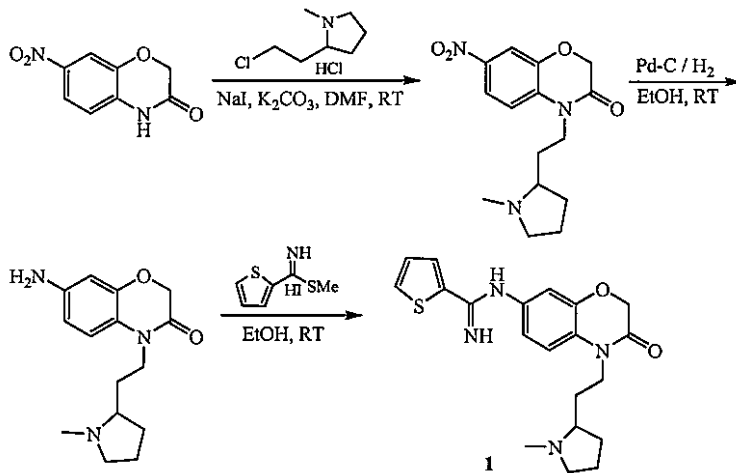
【実施例1】

【0209】

N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3-オキソクロマン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(1)の合成

50

【化16】



10

【0210】

7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : J. Chem. Research (M) 2003, 112 0-1128に報じられた手順に従って調製した。

【0211】

4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : 7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.5g、2.575mmol)、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩 (0.94g、5.150mmol)、NaI (0.19g、1.287mmol)、およびK₂CO₃ (2.13g、15.452mmol)の乾燥DMF (10mL)中の懸濁液を室温で一晩 (18時間)攪拌した。反応液を水 (150mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル (2×25mL)中に抽出した。組合わせた酢酸エチル層をブライン (20 mL)で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (3 : 97 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂)により精製して表題化合物 (0.525g、67%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.47-1.65 (m, 4H), 1.79-2.13 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.98 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.79 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.98 (dd, 1H, J = 2.4, 9.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 306 (MH⁺, 100)。

20

【0212】

7-アミノ-4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : 4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.49g、1.604mmol)の乾燥エタノール (5mL)中の溶液をPd-C (~0.05g)を用いて処理し、水素ガスでパージした。フラスコを真空で吸引し、水素ガスで2回パージした。反応液を室温にて水素雰囲気 (風船圧)下で2時間攪拌した。反応液をセライト床を通して濾過し、メタノール (3×10mL)で洗浄した。組合わせた有機相を蒸発させて粗表題化合物 (0.44 g、定量)を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.39-1.51 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.76-2.06 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.22 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz); ESI-MS (m/z, %): 276 (MH⁺, 100)。

30

40

【0213】

N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3-オキソクロマン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(1) : 乾燥エタノール (5mL)中の7-アミノ-4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.12g、0.435mmol)の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.24g、0.871mmol)で室温にて処理した。得られる混合物を一晩攪拌した (18時間)。この時点で、追加のメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.24g、0.871mmol)を加え、その反応液をさらに24時間攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液 (25mL)で希釈し、生成物を次いでCH₂Cl₂ (2×20mL)中に抽出した。組合わせたCH₂Cl₂層をブライン (15mL)で

50

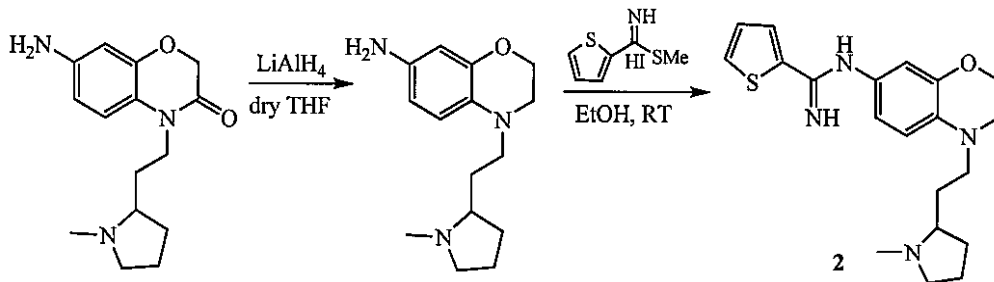
洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (5 : 95 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) により精製して表題化合物化合物1 (0.155g、93%) を固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.46-1.65 (m, 4H), 1.64-2.13 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.49-6.58 (m, 4H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz); ESI-MS (m/z , %): 385 (MH^+ , 68), 274 (46), 193 (100); $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (MH^+) について計算したESI-HR MS、計算値 : 385.1692、測定値 : 385.1687; HPLC純度98% (面積による)。

【実施例2】

【0214】

N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)クロマン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(2)の合成

【化17】



【0215】

7-アミノ-4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : 完全な実験の詳細とスペクトルデータは実施例1を参照されたい。

【0216】

4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミン : LiAlH_4 の溶液 (4.21mL、4.212mmol、THF中の1.0M溶液) を、乾燥THF (5mL) 中の7-アミノ-4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.29g、1.053mmol) を滴状で用いて0 にて処理した。得られる混合物を室温にして一晩攪拌した。反応液に水 (0.16mL)、2N NaOH溶液 (0.16mL)、および水 (0.16mL) を連続的に加えて、注意深くクエンチした。反応液を30分間室温にて攪拌した後に濾過し、 CH_2Cl_2 (3×10mL) を用いて洗浄した。組合わせた CH_2Cl_2 層を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (5 : 95 (メタノール中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) により精製して表題化合物 (0.23g、84%) をシロップとして得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.28-1.45 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.75-2.10 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 4H), 4.08 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 4.36 (s, 2H), 6.00 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.06 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.5$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); ESI-MS (m/z , %): 262 (MH^+ , 100), 163 (33), 112 (42)。

【0217】

N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)クロマン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(2) : 4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミン (0.21g、0.803mmol) の乾燥エタノール (5mL) 中の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.45g、1.606mmol) を用いて室温にて処理した。得られる混合物を室温にて24時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO_3 溶液 (20mL) を用いて希釈し、生成物を CH_2Cl_2 (2×20mL) 中に抽出した。組合わせた CH_2Cl_2 層をブライン (15mL) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (5 : 95 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) により精製して表題化合物2 (0.22 g、75%) を固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.35-1.52 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.82-2.08 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 4H), 4.16 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 6.22-6.34 (m, 4H), 6.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 3.9, 5.1$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz); ES

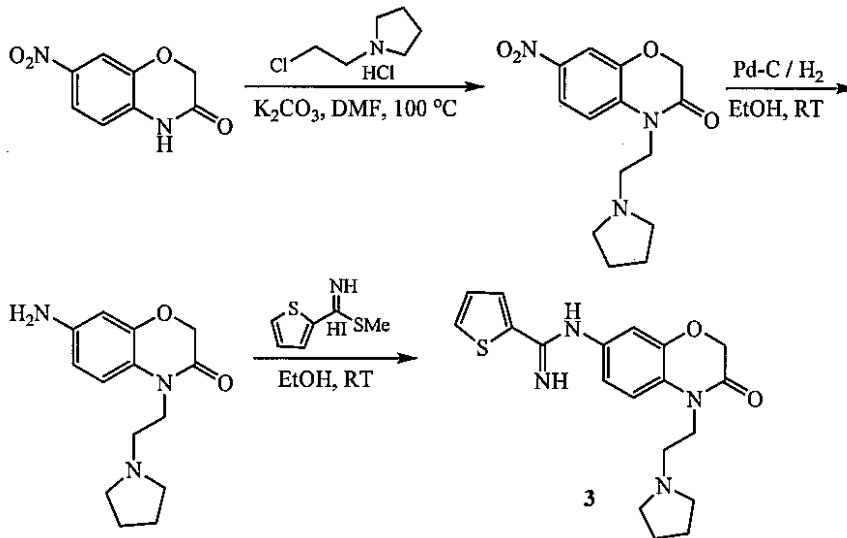
I-MS (m/z, %): 371 (MH⁺, 86), 260 (56), 186 (100), 128 (81); ESI-HRMSをC₂₀H₂₇N₄O₅ (MH⁺) について計算した、計算値: 371.1900、測定値: 371.1903; HPLC純度98.2% (面積による)。

【実施例3】

【0218】

N-(3-オキソ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(3)の合成

【化18】



10

20

【0219】

7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン: J. Chem. Research (M) 2003, 112 0-1128に報じられた手順に従って調製した。

【0220】

7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン: 7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.5g、2.575mmol)、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 (0.43g、2.575mmol) およびK₂CO₃ (1.06g、7.726mmol) の乾燥DMF (5mL) 中の懸濁液を100 にて一晩 (18時間) 攪拌した。反応液を室温にして水 (100mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (2×25mL) 中に抽出した。組合わせた酢酸エチル層をブライン (20mL) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (3:97 (MeOH中の2MNH₃):CH₂Cl₂) により精製して表題化合物 (0.49g、65%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.62-1.70 (m, 4H), 2.46-2.54 (m, 4H, DMSO-d₆共鳴とマージして), 2.60 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.80 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.96 (dd, 1H, J = 2.7, 9.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 292 (MH⁺, 100)。

30

【0221】

7-アミノ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン: 7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.46g、1.579mmol) の乾燥エタノール (5mL) 中の溶液をPd-C (~0.05g) で処理し、水素ガスでパージした。反応液を水素雰囲気 (風船圧) 下で4時間攪拌した。反応液をセライト床を通して濾過し、メタノール (3×10mL) を用いて洗浄した。組合わせた有機層を蒸発させ、真空下で乾燥して粗表題化合物 (0.4g、97%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.61-1.70 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 6H、DMSO-d₆とマージして), 3.90 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.47 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.22 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.25 (dd, 1H, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.7 Hz); ESI-MS (m/z, %): 262 (MH⁺, 100), 191 (44)。

40

【0222】

50

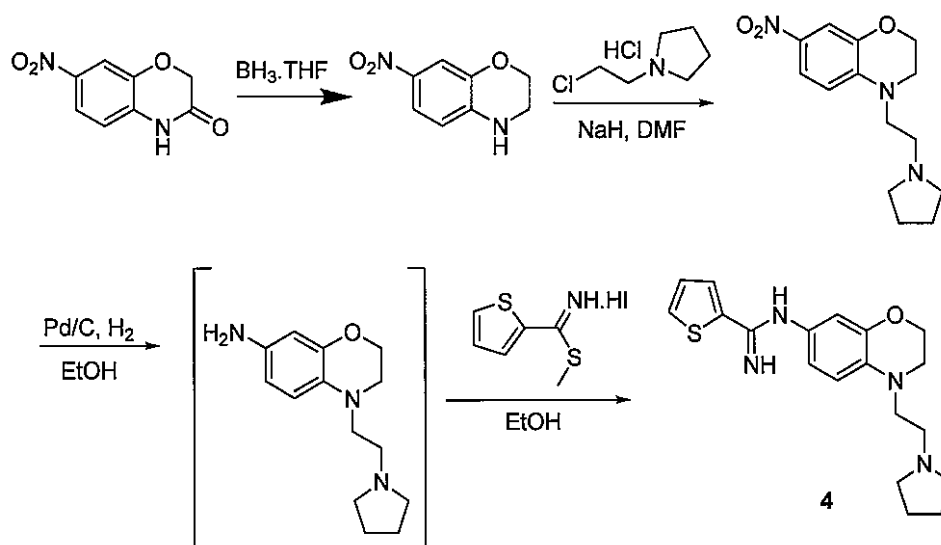
N-(3-オキソ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(3) : 7-アミノ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.125g、0.478mmol) の乾燥エタノール (5mL) 中の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.27g、0.956mmol) で室温にて処理した。得られる混合物を2日間攪拌した。反応液を次いで飽和NaHCO₃溶液 (20mL) を用いて希釈し、生成物をCH₂Cl₂ (2×20mL) 中に抽出した。組合わせたCH₂Cl₂層をブライン (15mL) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (3 : 97 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂) により精製して表題化合物3 (0.16g、90%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.64-1.72 (m, 4H), 2.46-2.54 (m, 4H、DMSO-d₆ 共鳴とマージして), 2.60 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.47-6.57 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 3.3 Hz); ESI-MS (m/z, %): 371 (MH⁺, 66), 150 (63), 128 (100); C₁₉H₂₃N₄O₂S (MH⁺) について計算したESI-HRMS、計算値 : 371.1536, 測定値 : 371.1548; HPLC純度93.17% (面積による)。

【実施例4】

【0223】

N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(4)の合成

【化19】



【0224】

7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : J. Chem. Research (M) 2003, 1120-1128に記載の手順に従って調製した。

【0225】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン : 7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (300mg、1.545mmol) のTHF (3mL) 中の懸濁液を、BH₃-THF錯体 (15.45mL、15.45mmol、THF中の1.0M) で処理し、得られるオレンジ色の溶液を一晩還流した。反応液を氷浴中で冷却した。MeOH (15mL) を加え、反応液を濃縮した。MeOHの第二の部分 (20mL) を加え、その溶液を2時間還流した。この時点で、反応液を濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (10% EtOAc : 90% ヘキサン、次いで30% EtOAc : 70% ヘキサン) で処理した。減圧下で乾燥した後にオレンジ色の固体を得た (240mg、86%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.68 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H)。

【0226】

7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジ

ン：

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (300mg、1.665mmol) のDMF (10mL) 中の溶液を、NaH (213mg、5.33mmol、鉱油中の60重量%) で0 にて処理し、明るいオレンジ色の懸濁液を得た。混合物を10分間攪拌した。2-クロロエチル-ピロリジン塩酸塩 (566mg、3.33mmol) を次いで加えると、反応液は明赤色の懸濁液に変わった。その反応液を90 に1時間加熱し、次いで室温まで冷却した。混合物を次いで水 (20ml) で希釈し、分液漏斗に移し、EtOAc (2×15mL) 中に抽出した。組合わせた有機層をブライン (3×5mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで、CH₂Cl₂、次いで5:95 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂を用いて処理し、固体 (330mg、72%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.75 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 278 (MH⁺, 100), 98 (20)。

【0227】

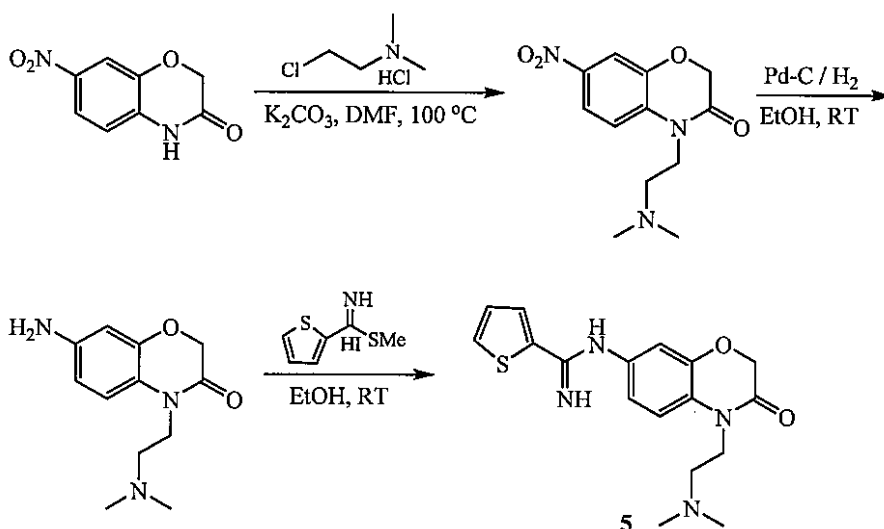
N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(4) : 7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (330mg、1.190mmol) およびPd-C (252mg、0.238mmol、10%wt) の乾燥EtOH (10mL) 中の懸濁液を水素ガスでパージした。反応液を室温にて1.5時間水素雰囲気 (風船圧) 下で攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、EtOH (25mL) で洗浄した。濾液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.678g、2.377mmol) で処理し、3日間室温にて攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液 (50mL) で希釈し、生成物をCH₂Cl₂ (3×25mL) 中に抽出した。組合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで、2:98 MeOH:CH₂Cl₂、次いで5:95 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂により処理して黄色の固体 (150mg、36%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.252 (d, J = 2.4, 1H), 6.36-6.25 (m, 2H), 4.15 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.38-3.30 (m, 4H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 357 (MH⁺, 100), 260 (40), 98 (27); C₁₉H₂₅N₄OS (MH⁺) について計算したESI-HRMS: 357.1743、測定値: 357.1734; H PLC純度: 95.8% (面積による)。

【実施例5】

【0228】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(5)

【化20】



【 0 2 2 9 】

7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : J. Chem. Research (M) 2003, 112 0-1128に報じられた手順に従って調製した。

【 0 2 3 0 】

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : 7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.5g、2.575mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩 (0.37g、2.575mmol)、および K_2CO_3 (1.06g、7.726mmol) の乾燥DMF (5mL) 中の懸濁液を100 にて一晚 (18時間) 攪拌した。反応液を室温にし、水 (100mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (2×25mL) 中に抽出した。組合わせた酢酸エチル層をブライン (20mL) で洗浄し、次いで乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、および粗材料をカラムクロマトグラフィ (3 : 97 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) により精製して表題化合物 (0.52g、76%) を黄色固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6) 2.17 (s, 6H), 2.42 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.79 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.96 (dd, 1H, J = 2.4, 9.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 266 (MH⁺, 100), 221 (66)。

10

【 0 2 3 1 】

7-アミノ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン : 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.5g、1.884mmol) の乾燥エタノール (5mL) 中の溶液をPd-C (~0.05g) で処理し、水素ガスでパージした。フラスコを真空で吸引し、水素ガスで (2回) パージし、室温にて水素雰囲気 (風船圧) で2時間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、メタノール (3×10 mL) で洗浄した。組合わせた有機層を蒸発させて粗表題化合物 (0.44 g、定量) を固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6) 2.16 (s, 6H), 2.36 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.88 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.21 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.25 (dd, 1H, J = 2.7, 8.5 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz); ESI-MS (m/z, %): 236 (MH⁺, 31), 191 (100)。

20

【 0 2 3 2 】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (5) : 7-アミノ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (0.125g、0.531mmol) の乾燥エタノール (10mL) 中の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.3 g、1.062mmol) で室温にて処理し、一晚 (18時間) 攪拌した。この時点で追加のメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素塩 (0.3g、1.062mmol) を加え、攪拌をさらに24時間続けた。反応液を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (20mL) で希釈し、生成物を CH_2Cl_2 (2×20mL) 中に抽出した。組合わせた CH_2Cl_2 層をブライン (15mL) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、および粗材料をカラムクロマトグラフィ (5 : 95 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) により精製して表題化合物5 (0.16g、88%) を固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6) 2.19 (s, 6H), 2.43 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.97 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.48-6.58 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 3.3 Hz); ESI-MS (m/z, %): 345(MH⁺, 100)、128(85); $C_{17}H_{21}N_4O_2S$ (MH⁺) について計算したESI-HRMS、計算値 : 345.1379; 測定値 : 345.1384; HPLC-純度 : 93.15% (面積による)。

30

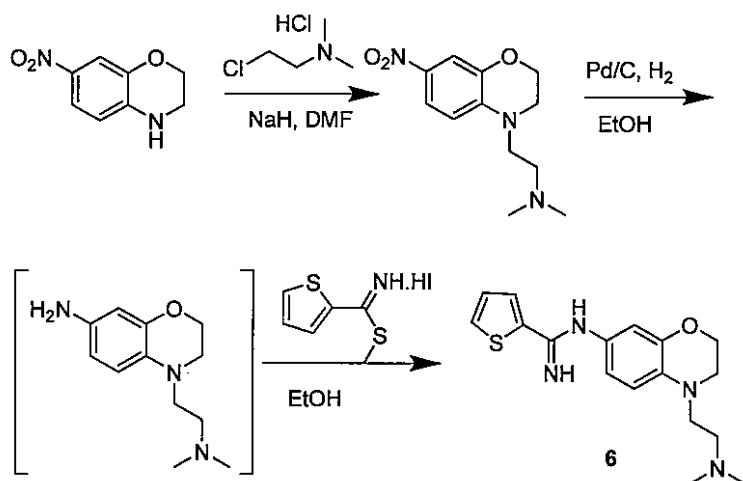
40

【 実施例 6 】

【 0 2 3 3 】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (6) の合成

【化21】



10

【0234】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン：完全な実験の詳細とスペクトルデータは実施例4を参照されたい。

【0235】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタンアミン：7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (240mg、1.33mmol) のDMF (10mL) 中の溶液を、NaH (170mg、4.26mmol、鉱油中の60%) で0 にて処理し、オレンジ色の混合物を得た。混合物を次いで2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩 (384mg、2.66mmol) で処理し、暗赤色の混合物を得た。反応液を室温にて1時間攪拌した。この時点で、反応液を90 に加熱し、さらに45分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水 (15mL) を加え、反応液をEtOAc (2×12mL) 中に抽出した。組合わせた有機層をブライン (3×5mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで、CH₂Cl₂、次いで5 : 95 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂により処理して黄色/オレンジ色の固体 (210mg、63%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.75 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 4H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 6H)。

20

30

【0236】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (6)：

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタンアミン (210mg、0.836mmol) およびPd-C (10%wt、89mg、0.084mmol) の乾燥EtOH (15mL) 中の懸濁液を水素ガスでパージした。反応液を室温で3時間水素雰囲気 (風船圧) 下で攪拌した。反応混合物を次いでセライトパッドを通して濾過し、EtOH (15mL) で洗浄した。淡紫色の濾液を濃縮して粗4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンを得た。この粗4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミン (185mg、0.836mmol) の乾燥EtOH (10mL) 中の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (477mg、1.672mmol) で処理し、一晩室温にて攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液 (50mL) で希釈し、生成物をCH₂Cl₂ (3×25mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで、2 : 98 MeOH : CH₂Cl₂、次いで5 : 95 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂を用いて処理して黄色の固体 (150 mg、54%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 4H), 4.14 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.33-3.29 (m, 4H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, 100), 260 (25); C₁₇H₂₃N₄OS(MH⁺)について計算したESI-HRMS : 331.1587、測定値 : 331.1594 ; HPLC純度 : 99.0% (面積による) を得た。

40

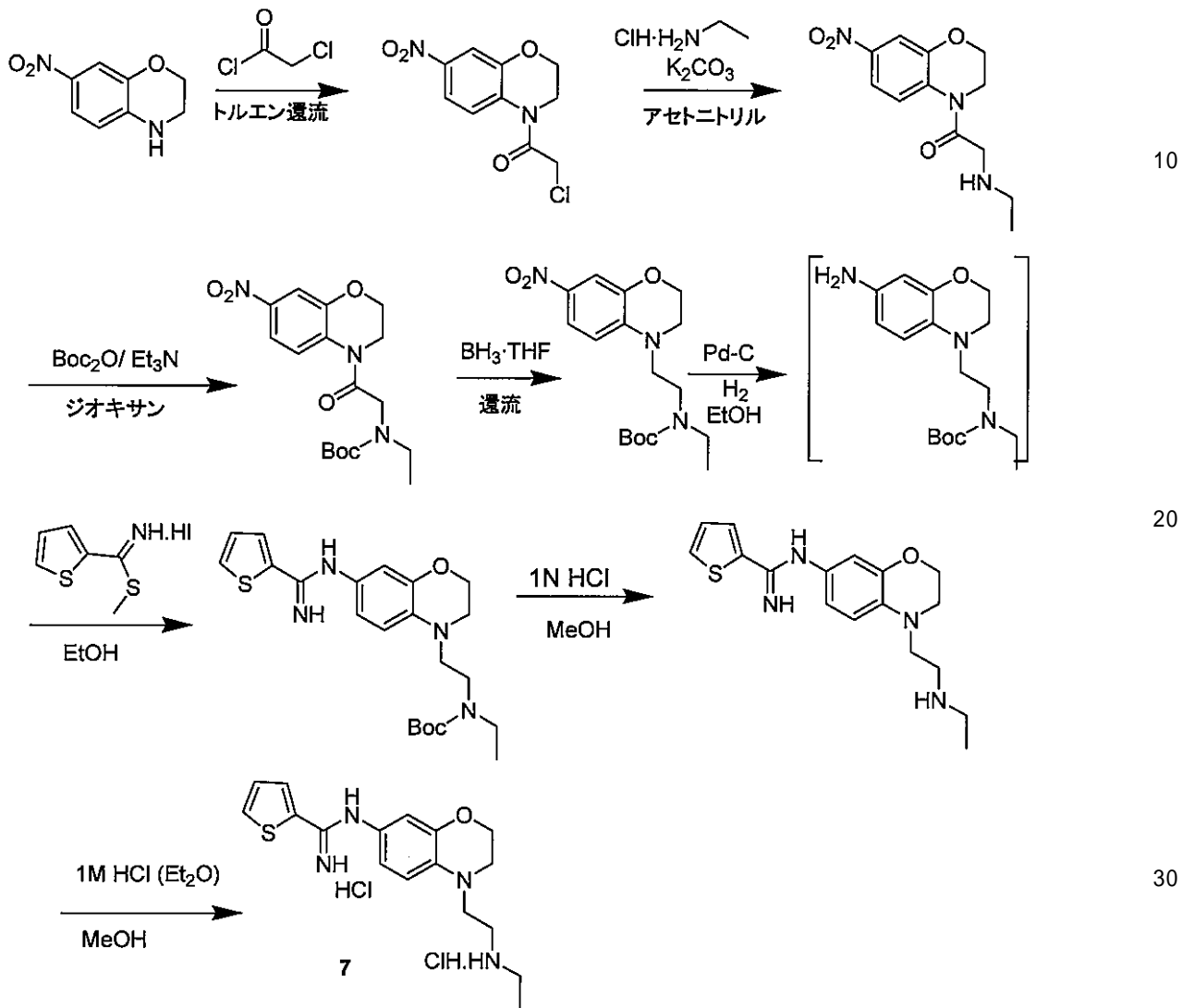
50

【実施例7】

【0237】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 (7) の合成

【化22】



【0238】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン：完全な実験の詳細とスペクトルデータは実施例4を参照されたい。

【0239】

2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタノン：7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (8g, 44.4mmol) の無水トルエン (100mL) 中の懸濁液を、アルゴン正圧のもとで2-クロロアセチルクロリド (3.91mL, 48.8mmol) を滴状で用いて処理した。混合物を還流にて25分間加熱すると、明黄色の溶液となった。その溶液を室温に冷却させ、飽和NaHCO₃溶液 (150mL) を加えた。混合物を分液漏斗に移し、生成物をCH₂Cl₂ (2×200mL) で抽出した。組合わせた有機層をシリカゲルのパッドを通して濾過し、CH₂Cl₂ (50mL) で洗浄し、濃縮して黄色の固体 (10g, 88%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.40 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 4.8 Hz, 2H); ESI-MS (m/z, %): 279 (MNa⁺, 30), 257 (MH⁺, 100)。

【0240】

2-(エチルアミノ)-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタノン：2-

50

クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタノン (9.9g、38.6mmol) の無水アセトニトリル (250mL) 中の溶液をアルゴン正圧のもとで K_2CO_3 (42.7g、309mmol) で処理して黄色の懸濁液を得た。混合物を0 に冷却し、エタンアミン塩酸塩 (15.7g、193mmol) で処理した。反応液を室温にし、2.5時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、 CH_2Cl_2 (500mL) で洗浄し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで、EtOAc、次いで2.5 : 97.5 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2 を用いて処理して黄色の固体 (7.73g、76%) を得た。 1H -NMR (DMSO- d_6) 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2.7, 9.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 266.1 (MH^+ , 100)。

10

【 0 2 4 1 】

tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-2-オキシエチル)カルバメート : アルゴン正圧のもとで、2-(エチルアミノ)-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタノン (7.73g、29.1mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.68g、30.6mmol)、およびトリエチルアミン (8.19mL、58.3mmol) の無水1,4ジオキサソ (100mL) 中の溶液を半時間室温にて攪拌した。混合物を水 (200mL) で希釈し、生成物を CH_2Cl_2 (2 x 200mL) 中に抽出した。組合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。残留物を短いシリカゲルのカラムで、 CH_2Cl_2 次いで2.5 : 97.5 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2 を用いて処理して固体 (8.83g、83%) を得た。 1H -NMR (DMSO- d_6) 8.30-8.22 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.24 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.40, 1.30 (2 x s, 9H), 1.07-1.04 (m, 3H). ESI-MS (m/z, %): 388 (MNa^+ , 50), 366 (MH^+ , 35), 266 (100)。

20

【 0 2 4 2 】

tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-2-オキシエチル)カルバメート (8.7g、23.8mmol) の無水THF (50mL) 中の黄色溶液を、アルゴン正圧のもとでボラン-THF錯体 (THF中の1M、47.6mL、47.6mmol) を用いて処理してオレンジ色の溶液を得た。混合物を20分間還流した。これを次いで氷浴中で冷却し、MeOH (100mL) を滴状で用いて処理した。溶液を半時間室温にて攪拌し、反応液を次いで濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (1 : 9 EtOAc : ヘキサン) で処理してオレンジ色の固体 (7.5 g、91%) を得た。 1H -NMR (DMSO- d_6) 7.72 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 4.18 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.30 (br s, 9H), 1.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 374 (MNa^+ , 86), 352 (MH^+ , 7.8), 296 (100), 252 (87)。

30

【 0 2 4 3 】

tert-ブチルエチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (7g、19.92mmol) およびPd-C (2.11g、1.992mmol、10%wt) の無水EtOH (100mL) 中の懸濁液を水素ガスでパージした。反応液を室温にて16時間水素圧 (風船圧) 下で攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、EtOH (50mL) で洗浄した。tert-ブチル2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル(エチル)カルバメートを含有する濾液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (11.36g、39.8mmol) で処理し、一晩室温にて攪拌した。反応液を濃縮し、次いで飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (150mL) と CH_2Cl_2 (75mL) との間で分配した。混合物を分液漏斗に移し、生成物を CH_2Cl_2 (2 x 100mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで一連の溶出液 (CH_2Cl_2 ; 1:99 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2 ; 1.75:98.25 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2 ; および2.5:97.5 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) を用いて処理して褐色の固体を得た

40

50

(4 g, 46.7%)。¹H-NMR (CDCl₃) 7.43-7.41 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.11-1.10 (m, 3H); ESI-MS (m/z, %): 431 (MH⁺, 100)。

【0244】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド: アルゴン正圧のもとで、tert-ブチルエチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (4g, 9.29mmol) のMeOH (30mL) と1N HCl (30mL) 中のオレンジ色の懸濁液を1時間還流した。その混合物を次いで室温に冷却し、氷浴に移し、次いで1N NaOH (75 mL) を加えた。溶液は黒色の懸濁液から乳緑色に転じた。混合物をCH₂Cl₂ (50mL) で処理し、半時間攪拌した。この後、混合物を分液漏斗に移し、生成物をCH₂Cl₂ (2 × 50 mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで次の一連の溶出液: EtOAc; 1: 99 (MeOH中の2M NH₃): CH₂Cl₂; 2.5: 97.5 (MeOH中の2M NH₃): CH₂Cl₂; および5: 95 (MeOH中の2M NH₃): CH₂Cl₂ を用いて処理した。褐色の固体を得た (2 g, 65.1%)。¹H-NMR (CDCl₃) 7.40-7.37 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 2H), 4.82 (brs, 2H), 4.24 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, 100), 260 (95); HPLC 純度: 94.1% (面積による)。

10

【0245】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 (7): N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.1g, 0.303mmol) のMeOH (3mL) 中の懸濁液を、アルゴン正圧のもとで1M HClエーテル溶液 (1.51mL, 1.51mmol) で処理した。反応液を1時間室温で攪拌し、混合物を次いで濃縮して黄~褐色の固体 (93mg, 76%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.20 (brs, 1H), 9.67 (brs, 1H), 9.23 (brs, 2H), 8.67 (brs, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12-2.95 (m, 4H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, フリー塩基, 100), 260 (95); C₁₉H₂₅N₄OS (MH⁺, フリー塩基) について計算したESI-HRMS: 331.1587、測定値: 331.1597; HPLC純度: 95.4% (面積による)。

20

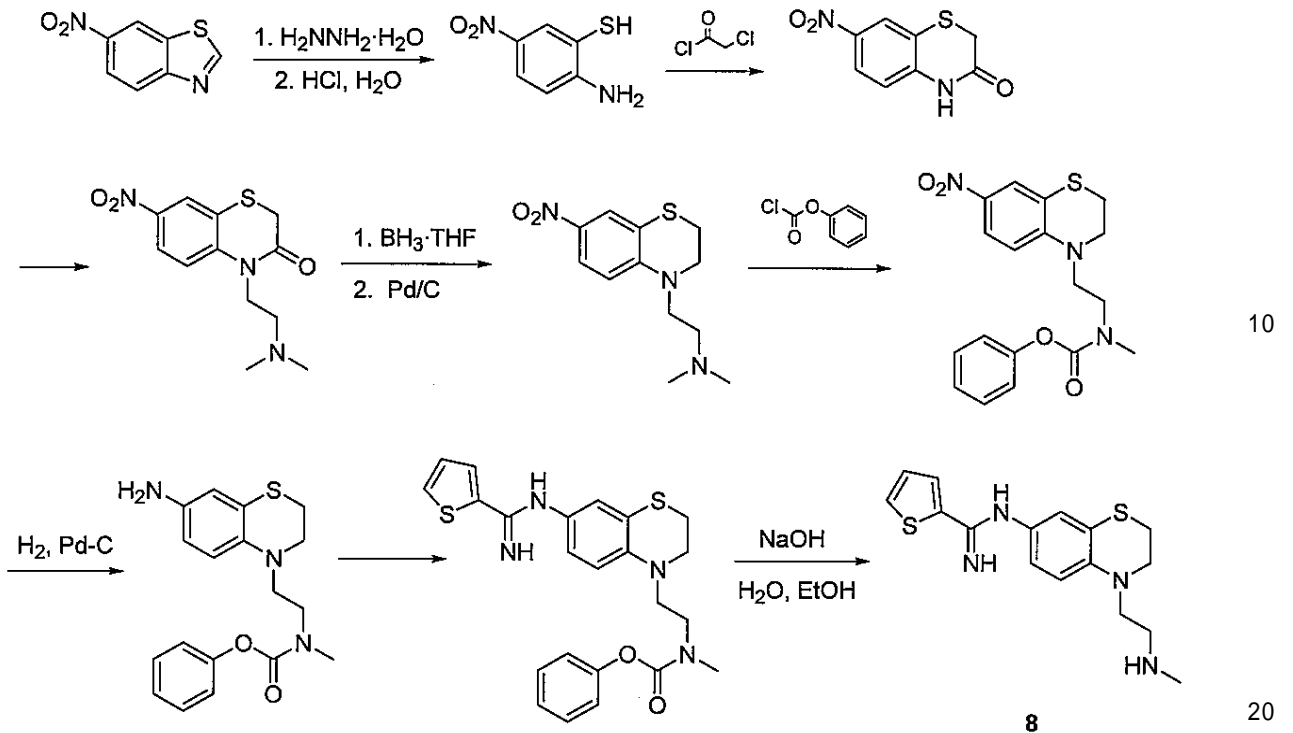
30

【実施例8】

【0246】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (8) の合成

【化23】



【0247】

2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール：6-ニトロベンゾ[d]チアゾール（1.64g、9.10mmol）のエタノール（16mL）中の攪拌懸濁液にヒドラジン水和物（2.66mL、54.6mmol）を加えた。得られる暗色溶液を一晩室温にて攪拌した。その混合物を次いで水で希釈し、3M HClで徐々に酸性化して黄色懸濁液を得た。混合物を次いでジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して黄色の固体を得て、これを次の反応に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.09 (brs, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.27 (brs, 2H); MS-EI: (m/z, %) 170 (M+, 100), 140 (28), 124 (35)。

30

【0248】

7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン：

2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール(1.72g、10.11mmol)のテトラヒドロフラン（10mL）中の攪拌溶液に、炭酸水素ナトリウム（2.80g、33.4mmol）を水溶液（40.0mL）として加えた。この暗赤色の溶液に2-クロロアセチルクロリド（0.885mL、11.12mmol）を加えた。得られる淡赤色に転じた混合物を次いで室温にて一晩攪拌した。その混合物を次いで水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。組み合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでジクロロメタン中の10%酢酸エチルでクロマトグラフィ処理をして所望の生成物（1.02g、48.0%）を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.17 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H); MS-EI: (m/z, %) 210 (M+, 100), 181 (40), 131 (46)。

40

【0249】

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン：アルゴン雰囲気のもとで圧力フラスコに入った7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン（1.02g、4.85mmol）および炭酸カリウム（4.69g、34.0mmol）のDMF（30mL）中の攪拌懸濁液に、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩（3.49g、24.26mmol）を加えた。フラスコを直ぐにシールし、水で希釈し、攪拌しながら90 に一晩攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、水で希釈し、抽出した（2×酢酸エチル）。組み合わせた有機層を次いでブラインと水（3×）の1：1の混合物、次いでブライン（1×）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでジクロロメタン中の5%（MeOH中の2M NH₃）でクロ

50

マトグラフィ処理をして、所望の生成物 (755mg、55.3%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H); MS-EI: (m/z, %) 281 (M+, 55), 251 (65), 58 (100)。

【0250】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン : 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン (730mg、2.59mmol) のアルゴン雰囲気下のテトラヒドロフラン (3mL) 中の攪拌溶液にボラン (THF中の1M; 7.784mL、7.78mmol) を加えた。得られる混合物を一晩室温で攪拌すると、黄色の沈降部を生じた。その混合物を60 に一寸加熱して固体を解体させた。反応液を次いで0 に冷却し、メタノールでクエンチした (徐々に泡立ちが止まるまで)。混合物を次いで濃縮し、MeOH (15mL) および1M HCl (5 mL) に再溶解し、そして60 にて30分間加熱した。クエンチした混合物を次いで水および炭酸ナトリウムで希釈し、次いでジクロロメタン (3×) で抽出した。組合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いで酢酸エチル中でクロマトグラフィ処理して黄色の固体と所望の錯体をボラン錯体として得て、これをその後の反応に直接使用した。

【0251】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン-ボラン錯体 (350mg、1.245mmol) のメタノール (5mL) とTHF (10mL) 中のアルゴン下の攪拌溶液に、10% Pd-C (132mg、0.124mmol) を加えた。混合物を次いで一晩室温にて攪拌した。懸濁液を次いでセライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、ジクロロメタン中の5% (MeOH中の2M NH₃) でクロマトグラフィ処理して所望の生成物 (106.6mg、32.0%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.85-7.81 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H); MS-EI: (m/z, %) 267 (M+, 13), 179 (29), 58 (100)。

【0252】

フェニルメチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (100mg、0.374mmol) のジクロロメタン (5mL) 中のアルゴン下の攪拌溶液にフェニルカルボノクロリデート (0.094mL、0.748mmol) を加えた。得られる混合物を室温にて攪拌した。沈降物を認めたので、トリエチルアミン (3滴) を加えて溶解を助けた (反応液は透明に転じた)。次いで混合物を週末にわたって攪拌した。透明な黄色混合物を次いで水および炭酸ナトリウムで希釈し、次いでジクロロメタン (3×) で抽出した。組合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いで酢酸エチル中でクロマトグラフィ処理し、所望の生成物 (139mg、100%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.84-7.74 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.09, 2.97 (2s, 3H), 3.09-3.05 (m, 2H); MS-EI: (m/z, %) 373 (M+, 4), 209 (31), 179 (100), 151 (28)。

【0253】

フェニル 2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート : フェニルメチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (100mg、0.268mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) およびエタノール (4.00mL) 中のアルゴン下の攪拌溶液に10% Pd-C (28.5mg、0.027mmol) を加えた。得られる混合物を室温にて一晩水素の雰囲気 (風船圧) 下で攪拌した。混合物を次いでセライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、所望の生成物 (81mg、88%) を暗色の油として得た。MS-EI: (m/z, %) 343 (M+, 64), 179 (100), 151 (45)。

【0254】

フェニルメチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : フェニル 2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート (80mg、0.233mmol) のエタノール (5mL) 中

のアルゴン下の攪拌溶液にメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (133mg、0.466mmol) を加えた。混合物を次いで一晩室温にて攪拌した。その混合物を次いで水および炭酸ナトリウムで希釈し、次いでジクロロメタン (2×) で抽出した。組合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いで酢酸エチル中でクロマトグラフィ処理し、所望の生成物 (72mg、68%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.74-7.69 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.53-6.44 (m, 2H), 6.36 (brs, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.11, 2.98 (2s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H); MS-EI: (m/z, %) 452 (M+, 97), 288 (100)。

【0255】

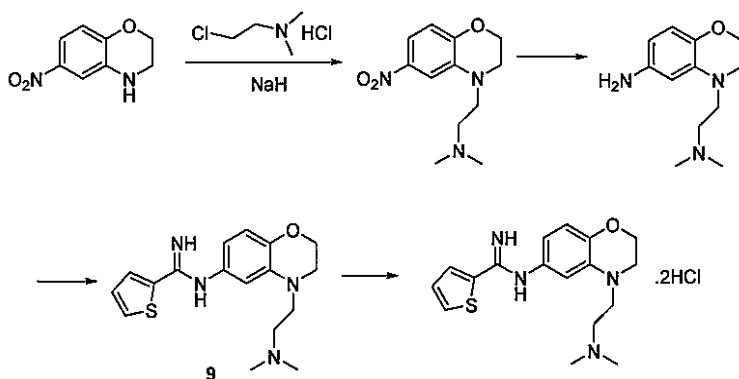
N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (8): フェニルメチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (65mg、0.144mmol) のエタノール (4mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (57.4 mg、1.436 mmol) を水 (2 mL) の溶液として加えた。得られる混合物を78 に加熱し一晩攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、水および水酸化ナトリウムで希釈し、ジクロロメタン (5×) で抽出した。組合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでジクロロメタン中の10% (MeOH中の2M NH₃) でクロマトグラフィ処理して所望の生成物 (22mg、46%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.53-6.44 (m, 2H), 6.29 (brs, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); MS-EI: (m/z, %) 332 (M+, 75), 288 (97), 260 (100); C₁₆H₂₀N₄S₂ (M+) について計算したEI-HRMS、計算値: 332.1129、測定値: 332.1145、HPLC: 95% (面積による)。

【実施例9】

【0256】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボキシミドアミド (9) の合成

【化24】



【0257】

N,N-ジメチル-2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタンアミン: 6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (1.0g、5.55mmol) の無水DMF (25mL) 中のアルゴン下の溶液を冷却し、分割して水酸化ナトリウム (0.677g、16.93mmol) で5~10 にて処理した。2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩 (1.599g、11.10mmol) を分割して5~10 にて加え、得られる不均一な赤褐色の混合物を室温まで加温した。3時間後、室温にて、混合物を90 に加熱し30分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (25 mL) を加えてクエンチし、EtOAcで希釈した。少量の1N NaOHを加えて混合物をpH約9~10に塩基性化した。有機層を分離し、水層をさらにEtOAcで抽出した。組合わせた有機層をブライン (×2) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して暗赤色の油を得た。この材料をシリカゲルで精製し、5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出して表題化合物を暗橙赤色の

油 (458mg、32.8%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.49-7.39 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.43 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.19 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 252 (MH⁺, 100)。

【0258】

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン : オープンで乾燥し、アルゴンパージした、100mLの磁性スタラーを備えた丸底フラスコに、N,N-ジメチル-2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エタンアミン (0.10g、0.398mmol) およびEtOH (10mL) を加えた。この時点で、反応液の攪拌を始めた。10% Pd-C (0.042g、0.040mmol) を加え、フラスコを真空に吸引し、そして混合物を標準条件 (風船を用いる大気H₂圧) 下で水素化処理した。3時間後、混合物をセライトのパッドを通して濾過しエタノールで洗浄した。淡桃色の溶液 (空気に曝露すると暗色になった) をほぼ10mLに濃縮して表題化合物を得た。この化合物を直ぐに次のステップに使用した。ESI-MS (m/z, %): 222 (MH⁺, 100)。

10

【0259】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド : 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン (0.088g、0.398mmol) のアルゴン雰囲気下の攪拌エタノール溶液に、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.227g、0.795mmol) を加えた。得られる淡灰黄色の混合物を一晩室温にて攪拌した。20時間後、アルゴンを混合物を通してバブリングし、次いで濃縮して残留物を得た。残留物を次いでEtOAc (100mL) と飽和NaHCO₃ (~10mL) 溶液の間で分配した。水層 (pH ~ 9) をさらにEtOAcで抽出し、組合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して黄色残留物を得た。シリカゲル (5~7.5% (2M NH₃ MeOH) /CH₂Cl₂で溶出する乾式クロマトグラフィ) で精製して表題化合物9を黄色残留物 (70mg、53.3%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.70 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 5.0, 3.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.30 (brs, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 4H + H₂O), 2.41 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.17 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, 100)。

20

【0260】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 : N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.065g、0.197mmol) を無水MeOH (5mL) に溶解し、塩化水素 (ジエチルエーテル中の1M; 0.433mL、0.433mmol) で5分間室温にて処理した。反応液を次いで濃縮して表題化合物を黄色の固体 (58.5 mg、73.7%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.36 (brs, 1H), 11.02 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.15 (app d, 2H, J = 4.5 Hz), 7.37 (app t, 1H, J = 4.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.78, 2.77 (2 x s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, フリー塩基, 100); C₁₇H₂₃N₄OS (MH⁺, フリー塩基) について計算したESI-HRMS: 331.1587; 測定値: 331.1579。

30

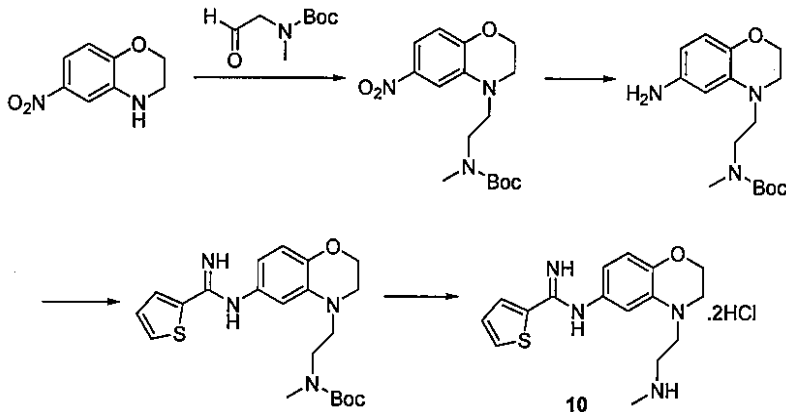
40

【実施例10】

【0261】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 (10) の合成

【化25】



10

【0262】

tert-ブチルメチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート：オープンで乾燥し、アルゴンパージした、磁性攪拌バーを備えたフラスコに、tert-ブチルメチル(2-オキソエチル)カルバメート (0.135g、0.777mmol)、およびDCE (10mL)を加えた。この時点で、攪拌を開始し、6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (0.10g、0.555mmol)、次いで酢酸 (0.064mL、1.110mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.294g、1.388mmol)を加えた。得られる混合物を一晩室温にて攪拌した。18時間後、反応液に飽和NaHCO₃ (10mL)を加えてクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。水層をさらに抽出し、そして組合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を第二反応の生成物 (酢酸を省いた上記手順に従って調製したもの)と組合わせた。組合わせた生成物を、50~70%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルで精製して表題化合物を黄色残留物 (130mg、34.7%)として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.58-7.37 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, J = 4.2 Hz), 3.58-3.36 (m, 6H), 2.87-2.74 (m, 3H), 1.27, 1.18 (2 × s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 360 (MNa⁺, 100)。

20

【0263】

tert-ブチル2-(6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート：

30

オープンで乾燥しアルゴンでパージした、磁性攪拌バーを備えた丸底フラスコにtert-ブチルメチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (0.13g、0.385mmol)、EtOH (10mL)を加えた。この時点で、攪拌を開始した。10%Pd-C (0.041g、0.039mmol)を加え、フラスコを真空で吸引し、材料を、本明細書に記載した標準条件下で水素化処理をした。2.5時間後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、エタノールで洗浄した。空気に曝露すると徐々に暗色化した淡桃色の溶液を~10mLの体積に濃縮して表題化合物を得て、これを次のステップに直ぐ使用した。小部分を濃縮乾固して分析に用いた。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.34 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3 Hz), 4.35 (m, 2H), 3.98 (t, 2H, J = 4.1 Hz), 3.30-3.15 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 1.38, 1.30 (2 × s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 308 (MH⁺, 90), 252 (100)。

40

【0264】

tert-ブチルメチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート：tert-ブチル2-(6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート (0.118g、0.384mmol)のアルゴン雰囲気下の攪拌エタノール溶液に、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.219g、0.768mmol)を加え、得られる黄色溶液を室温にて攪拌した。44時間後、アルゴンを混合物を通してバブリングし、これを次いで濃縮し、その残留物をEtOAc (100mL)と飽和NaHCO₃溶液 (10mL)の間で分配した。水層 (pH~9)をさらにEtOAcで抽出し、組合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮してオレンジ

50

色の残留物を得た。残留物を、シリカゲルで2回、第1精製では100% EtOAcを溶出液として用いて、第2精製では5% (MeOH中の2M NH₃) /CH₂Cl₂を用いて精製し、表題化合物を黄色固体 (80mg、50.0%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.68 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.30 (m, 3H), 6.00 (dd, 1H, J = 8.1, 1.6 Hz), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 6H, merged with H₂O peak), 2.81 (s, 3H), 1.34, 1.29 (2 × s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 417 (MH⁺, 100)。

【0265】

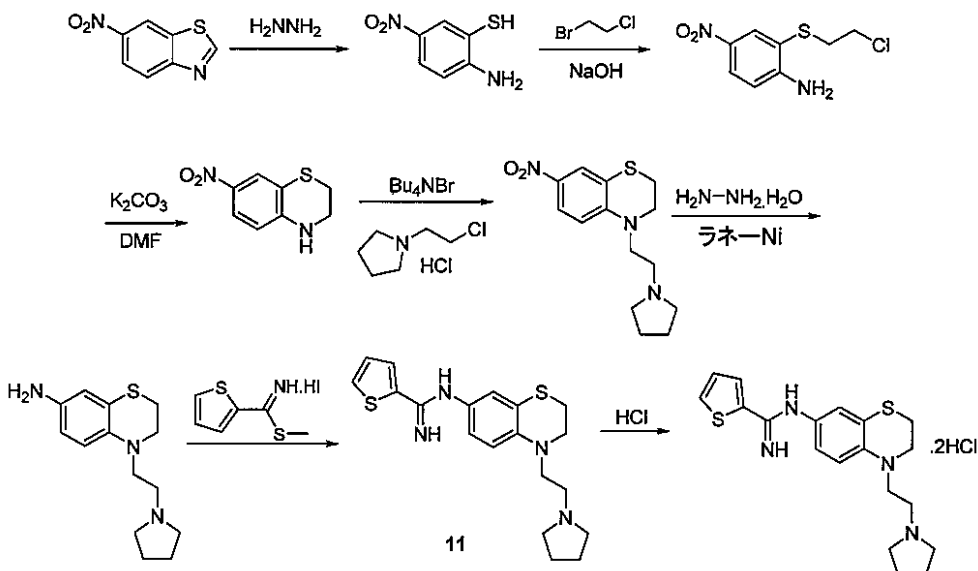
N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボキシミドアミド 二塩酸塩 : tert-ブチルメチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (0.07g、0.168mmol) のHPLCグレードMeOH (10mL) 中の溶液に、3M塩酸 (0.56mL、1.68mmol) を加えた。得られる黄色溶液を加熱してアルゴン雰囲気下で還流した。60分後、反応液を室温に冷却し、濃縮した。残留物をH₂O (20mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (20mL) およびEtOAc (20mL) で連続して漱いだ。水層を濃縮し、乾燥して表題化合物10を黄色の固体 (37 mg、56.5%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.37 (brs, 1H), 9.72 (brs, 1H), 9.23 (brs, 2H), 8.66 (brs, 1H), 8.21-8.08 (m, 2H), 7.37 (app t, 1H, J = 4.4 Hz), 7.03 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.70-3.45 (m, 2H, merged with H₂O peak), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H); ESI-MS (m/z, %): 317 (MH⁺, フリー塩基, 100); C₁₆H₂₁N₄OS (MH⁺, フリー塩基)について計算したESI-HRMS: 317.1430; 測定値: 317.1422。

【実施例11】

【0266】

N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(11)の合成

【化26】



【0267】

2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール :

6-ニトロベンゾ[d]チアゾール (5g、27.7mmol) のエタノール (45mL) 中の懸濁液に、ヒドラジン水和物 (8.10mL、166mmol) を加えた。得られる混合物 (暗赤色) を一晩室温にて攪拌した。混合物を次いで徐々に注意深く3M HCl水溶液 (50mL) を加えることにより酸性化した。この混合物をさらに水 (50mL) で希釈し、得られる黄色/オレンジ色の沈降物をジクロロメタン (3×) で抽出した。組合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮してオレンジ色の固体 (4.62g、98%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.12-8.09 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.28 (brs, 2H); ESI-MS (m/z, %): 170 (MH⁺, 10

0)。

【 0 2 6 8 】

2-(2-クロロエチルチオ)-4-ニトロアニリン : 2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール (4.11 g、24.15mmol) のエタノール (50mL) および水 (10mL) 中の攪拌懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.966g、24.15mmol) を加えた。得られる溶液に1-ブromo-2-クロロエタン (8.04mL、97mmol) を加え、得られる混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、暗黄色の固体 (5.13g、91%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (brs, 2H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ESI-MS (m/z, %): 233 (MH⁺, 100), 216 (79)。

10

【 0 2 6 9 】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン : 2-(2-クロロエチルチオ)-4-ニトロアニリン (5.13g、22.05mmol) のDMF (70mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (9.14g、66.1mmol)、次いでヨウ化ナトリウム (0.330g、2.205mmol) を加えた。得られる懸濁液を室温にて一晩攪拌した。混合物を次いで水で希釈し、得られる結晶を真空濾過により採集し、所望の生成物 (4.06g、94%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.81-7.73 (m, 3H), 6.58 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 197 (MH⁺, 100), 180 (99)。

【 0 2 7 0 】

7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン : 7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (1g、5.10mmol)、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 (1.734g、10.19mmol)、およびnBu₄NBr (0.082g、0.255mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) と50%NaOH溶液 (10mL) 中の混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (25mL) および水 (50mL) で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層をCH₂Cl₂ (2×25mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。赤色の粗材料をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、次いで1.75~5% (MeOH中の2MNH₃)/CH₂Cl₂) で処理して、7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジンを褐色の粘稠な油 (0.63g、42%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.86-7.82 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.67 (s, 4H); ESI-MS (m/z, %): 296, 294 (MH⁺, 100), 98 (13)。

20

30

【 0 2 7 1 】

4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン : 7-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (0.637g、2.172mmol) のMeOH (30mL) 中の溶液に、ラネーニッケル (水中のスラリー) (~30mg、2.172mmol)、次いでヒドラジン水和物 (1.056mL、21.72mmol) を加え、その混合物を予熱した油浴に浸漬して1時間還流した。その溶液を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過し、そして100mLのMeOHで洗浄した。粗材料をシリカプラグを通して濾過した (3.5~10% MeOH中の2M NH₃/CH₂Cl₂)。溶媒を蒸発させて表題生成物を暗褐色の油 (0.61g、定量) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (brs, 4H), 1.66 (brs, 4H); ESI-MS (m/z, %): 266, 264 (MH⁺, 100), 98 (34)。

40

【 0 2 7 2 】

N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド : メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (1.239g、4.34mmol) を、4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン (0.572g、2.172mmol) のEtOH (20mL) 中の混合物に

50

加えた。反応液を一晩室温にて攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30mL) でクエンチした。混合物を次いでCH₂Cl₂ (50mL) を用いて抽出し、そして水相をCH₂Cl₂ (50mL) で洗浄した。組合わせた有機画分をブラインで洗浄し (50mL) そして乾燥した (Na₂SO₄)。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、次いで5% (2MNH₃ MeOH) /CH₂Cl₂) で処理した。採集した画分は、化合物11を淡褐色の粘稠な液体 (0.71 g、88%) として与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.67 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.32 (brs, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (brs, 4H), 1.68 (brs, 4H); ESI-MS (m/z, %): 375, 373 (MH⁺, 47), 278, 276 (100), 98 (21)。

10

【0273】

N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 : N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.3524g, 0.946mmol) のMeOH (2mL) 中の攪拌溶液に、エーテル中の1M HCl (4.73mL, 4.73mmol) を室温にて加えた。混合物を5分間アルゴン雰囲気下で攪拌し、次いで濃縮して黄色泡状物 (0.646g、定量) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 375, 373 (MH⁺, フリー塩基, 66), 278, 276 (100), 98 (21); HRMS (C₁₉H₂₅N₄S₂, MH⁺, フリー塩基) : 計算値 : 373.1515、測定値 : 373.1518。HPLC: 98% (面積による)。

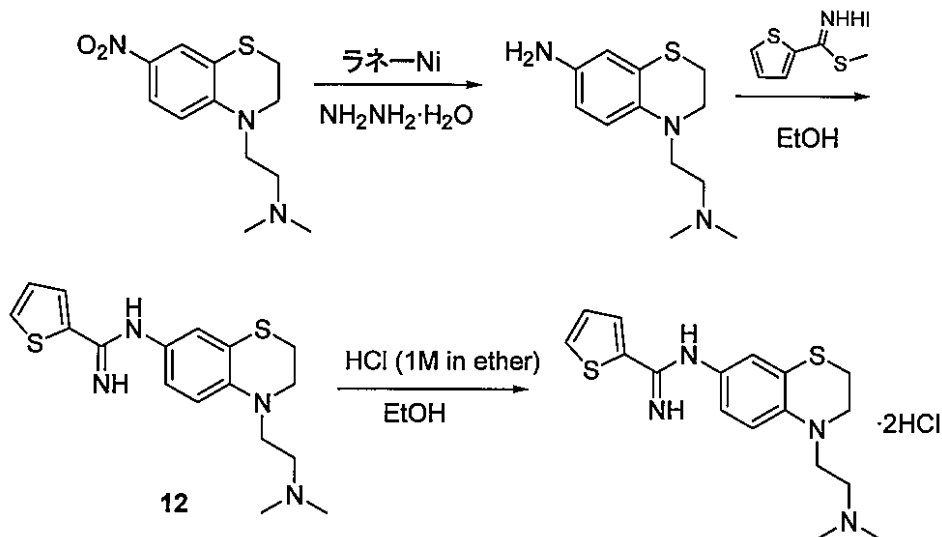
20

【実施例12】

【0274】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 (12) の合成

【化27】



30

40

【0275】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン : 実施例8に報じた手順に従って調製した。

【0276】

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン : N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (1.0g, 3.74mmol) のメタノール (10mL) 中の暗色の混合物を、アルゴン雰囲気下で、ラネーニッ

50

ケル (~0.22g、3.74mmol) およびヒドラジン水和物 (1.82mL、37.4mmol) で処理した。反応液を65 に予熱した油浴に移した。50分後に、混合物を室温に冷却し、次いでセライトのパッド上に注いだ。セライトパッドをメタノール (20mL) で漱いだ。濾液を濃縮し、粗材料をシリカゲルの短いカラム (1:9 (MeOH中の2MNH₃) :CH₂Cl₂) で処理した。得られる褐色の残留物を次のステップに送った。¹H-NMR (DMSO-d₆) 6.49 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.27-6.23 (m, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 238 (MH⁺, 100), 193 (56), 147 (58)。

【 0 2 7 7 】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド :

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン (0.888g、3.74mmol) およびメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (2.134g、7.48mmol) の乾燥エタノール (15mL) 中の懸濁液を、室温にて一晩 (16時間) 攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を飽和NaHCO₃溶液 (50mL) とCH₂Cl₂ (25mL) の間で分配した。20分間の攪拌後、混合物を分液漏斗に移し、有機層を取り出した。水層をCH₂Cl₂ (2 × 25mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、次いで5 : 95 (MeOH中の2MNH₃) : CH₂Cl₂) で、シリカゲルを用いて処理して表題生成物12を固体 (0.44g、33.9%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 6.32 (brs, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, 100), 276 (84%)。

【 0 2 7 8 】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 :

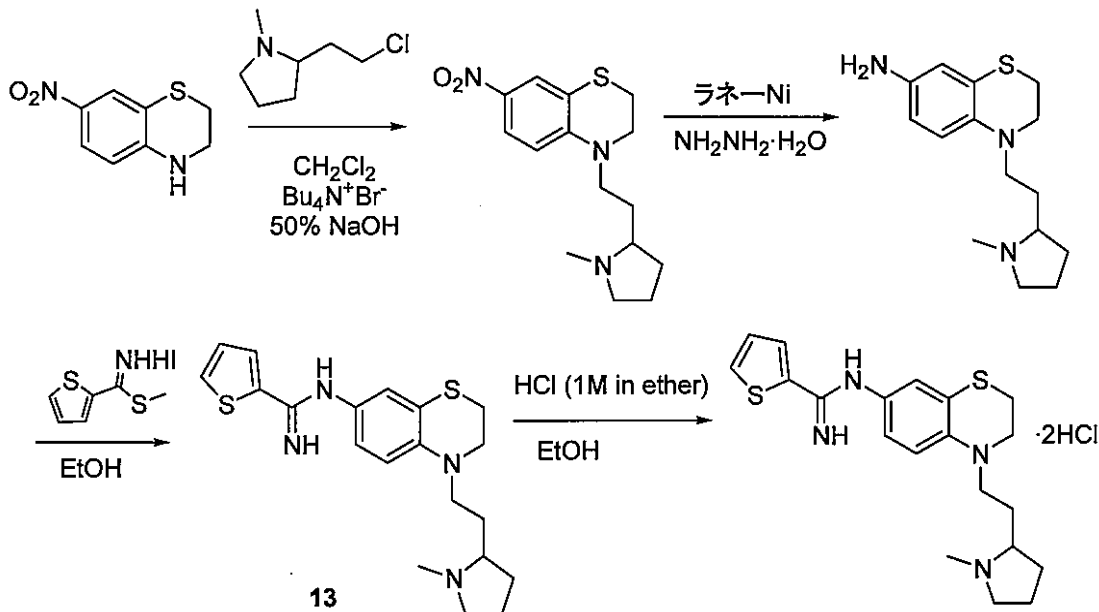
N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.44g、1.270mmol) の乾燥エタノール (10mL) 中の溶液を塩酸 (エーテル中の1M ; 6.35mL、6.35mmol) で処理し、室温にて1時間攪拌した。沈降物を単離し、エーテルで洗浄して黄緑色の粉末を得た。粉末を減圧下で乾燥した (0.46 g、86%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.25 (brs, 2H), 9.69 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.37 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.80 (d, J = 3.6 Hz, 6H) ; ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, フリー塩基, 100); C₁₇H₂₃N₄S₂ (MH⁺, フリー塩基) について計算したESI-HRMS: 347.1358、測定値 : 347.1343; HPLC 純度 : 97% (面積による)。

【 実施例 1 3 】

【 0 2 7 9 】

N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (13) の合成

【化28】



【0280】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例11に報じた手順に従って調製した。

20

【0281】

4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (1g、5.10mmol)、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩 (1.876g、10.19mmol) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (0.082g、0.255mmol) のジクロロメタン (10mL) および50%NaOH溶液 (10mL) 中の混合物を、室温にて16時間 (一晚) 攪拌した。反応液を次いでジクロロメタン (5mL) および水 (20mL) で希釈し、その混合物を分液漏斗に移した。有機層を取り除いて、水層をジクロロメタン (2×10mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。赤色の粗材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィで、Biotage精製系 [80g シリサイクル (silicycle) カラム; 勾配: 3CVにわたってジクロロメタン、次いで15CVにわたって傾斜: 6:94 (メタノール中の2M NH₃):CH₂Cl₂; モニタリング波長 254nm; 流量: 45mL/分] を用いて処理して表題化合物を黄~オレンジ色の固体 (0.827g、52.8%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.87 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.46 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 308 (MH⁺, 100)。

30

【0282】

4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン：4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (0.82g、2.67mmol) のアルゴン雰囲気下のメタノール (10mL) 中の溶液を、ヒドラジン水和物 (1.29mL、26.7mmol) と少量のラネーニッケル (~0.15g、2.67mmol) を用いて処理した。反応液を65℃に予熱した油浴に移した。3時間後、反応液をセライトのパッド上に注ぎ、メタノールで漱いだ。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルのパッド上に注いだ。シリカゲルパッドを1:9 (メタノール中の2MNH₃):ジクロロメタン (200mL) で漱いだ。濾液を濃縮し、減圧下で乾燥し、そして次のステップに送った。¹H-NMR (DMSO-d₆) 6.48 (brd, J = 9.3 Hz, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 2H)

40

50

; ESI-MS (m/z, %): 278 (MH⁺, 100)。

【0283】

N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド :

4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン (0.7g、2.52mmol) およびメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (1.439g、5.05mmol) の乾燥エタノール (15mL) 中の懸濁液を、室温にて一晩 (16時間) アルゴン雰囲気下で攪拌した。この時点で溶媒を蒸発させ、残留物を飽和NaHCO₃溶液 (50mL) とジクロロメタン (25mL) の間で分配した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を取り除いた。水層をジクロロメタン (2×25mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (溶出液の順序: 2:98 メタノール:ジクロロメタン、5:95 メタノール:ジクロロメタン、および5:95 (メタノール中の2Mアンモニア):ジクロロメタン) で処理して化合物13を黄色のシロップ (0.48g、49%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 (brd, J = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (brd, J = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.9, 4.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 2H), 6.47 (brd, J = 1.8 Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 387 (MH⁺, 90), 276 (100), 194 (50)。

【0284】

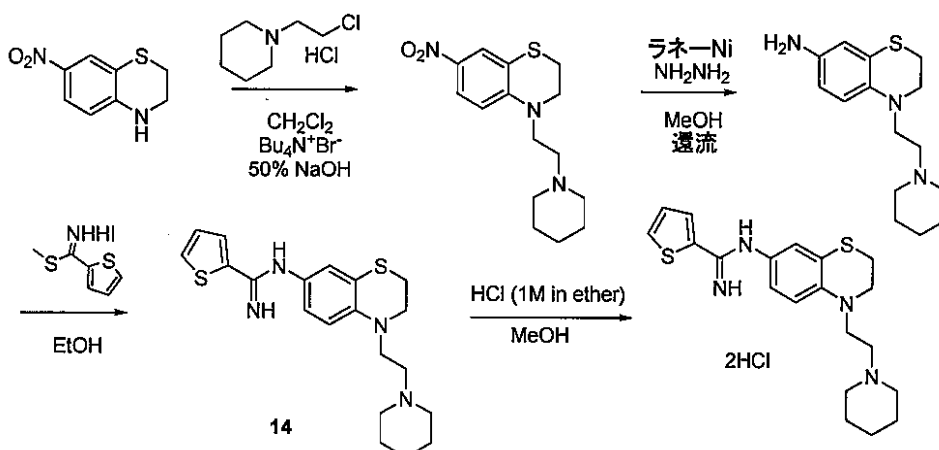
N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 : N-(4-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.48g、1.242mmol) の乾燥エタノール (10mL) 中の溶液を塩酸 (エーテル中の1M; 6.21mL、6.21mmol) で処理し、半時間攪拌した。沈降物を採集し、エーテルで漱いだ。沈降物をメタノールに溶解し、濃縮して黄~オレンジ色の結晶固体 (0.57g、100%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.22 (brs, 1H), 11.17 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.91 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 3H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 387 (MH⁺, フリー塩基, 100), 194 (19); C₂₀H₂₇N₄S₂ (MH⁺, フリー塩基) について計算したESI-HRMS: 387.1671、測定値: 387.1654; HPLC 純度: 97% (面積による)。

【実施例14】

【0285】

N-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(14)の合成

【化29】



【0286】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン : 実施例11に報じた手順に従って調製した。

【0287】

7-ニトロ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン
: 7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (1g、5.10mmol)、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 (1.876g、10.19mmol)、およびテトラブチルアンモニウムブロミド (0.082g、0.255mmol) のジクロロメタン (10mL) および50%NaOH溶液 (10mL) 中の混合物を室温にて一晩 (16時間) 攪拌した。混合物をジクロロメタン (5mL) および水 (20mL) で希釈し、混合物を次いで分液漏斗に移した。有機層を取り除いて、水層をジクロロメタン (2×10mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。赤色の粗材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィで、Biotage精製系 [80g シリサイクル (silicycle) カラム; 溶媒勾配: 3CVにわたってジクロロメタン、次いで15C Vにわたって傾斜: 6:94 (メタノール中の2M NH₃):CH₂Cl₂; モニタリング波長 254nm; 流量=45mL/分] を用いて処理し、オレンジ色の固体 (0.937g、59.8%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.85-7.81 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 308 (MH⁺, 100)。

10

【0288】

4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン
: 7-ニトロ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (0.9g、2.93mmol) のアルゴン雰囲気下のメタノール (10mL) 中の混合物を、最初にヒドラジン水和物 (1.424mL、29.3mmol) で、次いでラネーニッケル (~0.172g、2.93mmol) で処理した。反応液を予め65 に予熱した油浴に移した。1時間後、反応混合物をセライトのパッド上に注いだ。セライトのパッドをメタノール (25mL) で漱いだ。紫色の濾液を濃縮し、シリカゲルの短いカラム (1:9 (MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂) で処理した。画分を濃縮し、残留物を次のステップに送った。¹H-NMR (DMSO-d₆) 6.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 6H), 1.50-1.46 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 278 (MH⁺, 100)。

20

30

【0289】

N-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド :

4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン (0.90g、3.24mmol) とメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (1.85g、6.49mmol) の懸濁液を室温にて一晩 (16時間) アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) とジクロロメタン (25mL) の間で分配した。1時間攪拌後、混合物を分液漏斗中に注いだ。有機層を取り除いて、水層をジクロロメタン (2×20mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (2:98~5:95 MeOH:CH₂Cl₂ 次いで5:95 (MeOH中の2MNH₃):CH₂Cl₂) で処理して化合物14を黄色の固体 (0.288g、23%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 2H), 6.39 (brs, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 6H), 1.49-1.48 (m, 4H), 1.39-1.38 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 387 (MH⁺, 77), 276 (46), 194 (100)。

40

【0290】

N-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 :

N-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イ

50

ル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(0.288g、0.745mmol)の無水メタノール(8mL)中の溶液を、塩酸(エーテル中の1M;3.72mL、3.72mmol)で処理した。反応液を室温にて0.5時間攪拌し、次いで濃縮してオレンジ色の固体(0.34g、99%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 11.21(brs, 1H), 11.16(brs, 1H), 9.67(brs, 1H), 8.69(brs, 1H), 8.15(brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11(brd, J = 3.0 Hz, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.11-6.98(m, 3H), 3.89-3.84(m, 2H), 3.68-3.64(m, 2H), 3.45-3.42(m, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.89-2.88(m, 2H), 1.87-1.71(m, 5H), 1.42-1.38(m, 1H); ESI-MS(m/z, %): 387(MH⁺、フリー塩基, 100), 194(23); C₂₀H₂₇N₄S₂(MH⁺、フリー塩基)について計算したESI-HRMS: 387.1671、測定値: 337.1657; HPLC純度: 99%(面積による)。

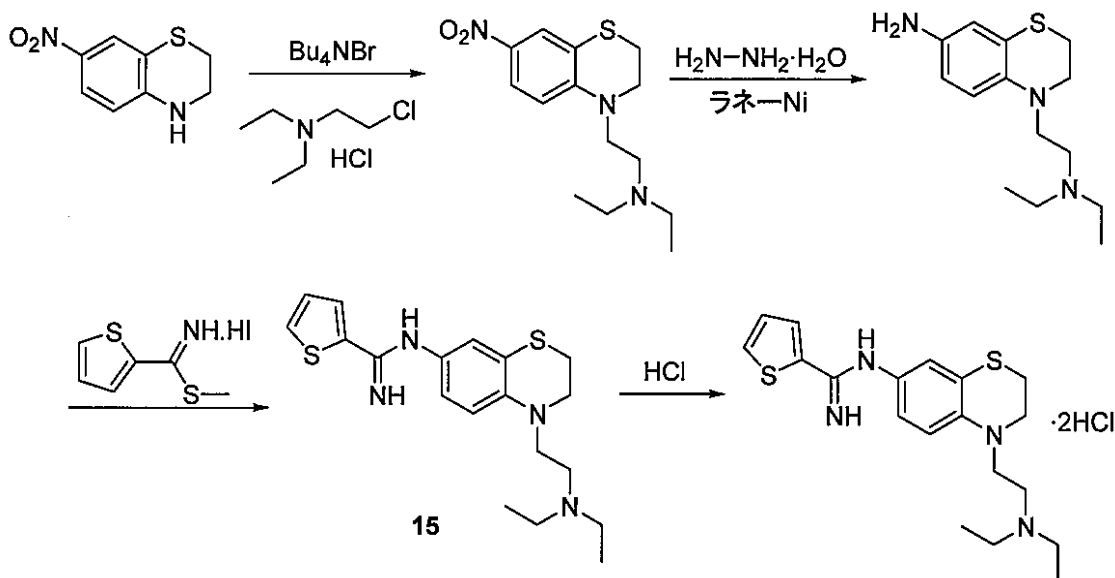
10

【実施例15】

【0291】

N-(4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(15)の合成

【化30】



20

30

【0292】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン: 実施例11に報じた手順に従って調製した。

【0293】

N,N-ジエチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン: 7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン(1g、5.10mmol)、2-クロロ-N,N-ジエチルエタンアミン塩酸塩(1.754g、10.19mmol)、およびnBu₄NBr(0.082g、0.255mmol)のC₂H₂Cl₂(10mL)および水(10mL)中の混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(5mL)および水(20mL)で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層をC₂H₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。組合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。赤色の粗材料をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(CH₂Cl₂、次いで1.75~3.5%(MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂)で処理して褐色の油(1.15g、77%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.86-7.81(m, 2H), 6.81(d, J = 9 Hz, 1H), 3.85-3.82(m, 2H), 3.53(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07-3.04(m, 2H), 2.58(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52-2.45(m, 4H), 0.92(t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS(m/z, %): 298, 296(MH⁺, 100)。

40

【0294】

4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン: N,N-ジエチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン(1.109g、3.76mmol)のMeOH(30mL)中の攪拌溶液に、ラネーニッケル(水中のスラリー; ~0.

50

1g、3.76mmol)、次いでヒドラジン水和物(1.828mL、37.6mmol)を加えた。混合物を予熱した油浴に浸漬し、30分間還流した。溶液を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、MeOHで洗浄した。粗材料をシリカプラグ[3.5%(MeOH中の2MNH₃):CH₂Cl₂]を通して濾過した。溶媒を蒸発させて生成物を暗褐色の油(1.07g、定量)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.03-2.99 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z, %): 268, 266 (MH⁺, 100), 100 (52)。

【0295】

N-(4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド: メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(2.266g、7.94mmol)を、4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン(1.054g、3.97mmol)のEtOH(20mL)中の混合物に加えた。混合物を2日間室温にて攪拌した。反応液を飽和ナトリウム炭酸水素塩溶液(30mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(50mL)で抽出した。水相をCH₂Cl₂(50mL)で洗浄した。組合わせた有機画分をブライン(50mL)で洗浄し、そして乾燥した(Na₂SO₄)。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(CH₂Cl₂、次いで3.5%(MeOH中の2MNH₃):CH₂Cl₂)で処理した。採集した画分を濃縮し、サンプルを再びシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(2.5% MeOH:CH₂Cl₂)で処理した。採取した画分を濃縮して化合物15を固体(1.23g、83%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.40-7.36 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 3.9, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 6H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z, %): 377, 375 (MH⁺, 35), 278, 276 (100)。

【0296】

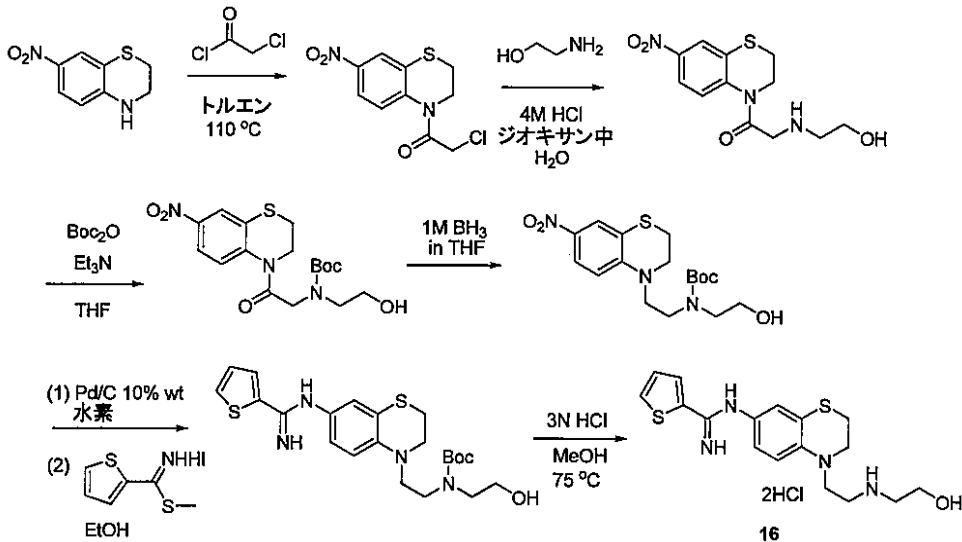
N-(4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩: N-(4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(1.149g、3.07mmol)のMeOH(5mL)中の攪拌溶液に、エーテル中の1M HCl(15.35mL、15.35mmol)を室温にて加えた。混合物を5分間アルゴン雰囲気下で攪拌し、濃縮して黄色の固体(1.37g、定量)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.24 (s, 2H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 8H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z, %): 377, 375 (MH⁺、フリー塩基, 58), 278, 276 (100); C₁₉H₂₅N₄S₂ (MH⁺、フリー塩基)について計算したESI-HRMS、計算値: 375.1671、測定値: 375.1667; HPLC: 95%(面積による)。

【実施例16】

【0297】

N-(4-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(16)の合成

【化31】



10

【0298】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例11に報じた手順に従って調製した。

【0299】

2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン：

2-クロロアセチルクロリド (4.08mL、50.9mmol) を、7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (5g、25.5mmol) をトルエン (30mL) 中に含有する溶液に滴状に加えた。混合物を110℃にて20分間還流した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100mL) でクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した (4×100mL)。粗材料をシリカゲルのパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮して黄褐色の固体を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H、溶媒ピークと重複); ESI-MS (m/z, %): 273 (MH⁺, 100), 295 (40)。

【0300】

2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン：

2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (1.0g、3.67mmol) のTHF (20mL) 中の溶液を、1,4-ジオキサン (4.58mL、18.33mmol) 中の4M HClで処理し、次いで2-アミノエタノール (2.207mL、36.7mmol) の水溶液 (4mL) を徐々に加えた。暗色の溶液を室温にて24時間攪拌した。混合物をEtOAc (50mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (100mL) で希釈し、次いで20分間攪拌した。内容物を分液漏斗中に注ぎ、有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して暗黄色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルのクロマトグラフィで5:95 MeOH:CH₂Cl₂、次いで5:95 (MeOH中の2MNH₃):CH₂Cl₂を用いて処理して黄色残留物 (320mg、29.4%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.28 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 4.8 Hz, 2H); ESI-MS (m/z, %): 298 (MH⁺, 100%)。

【0301】

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート：2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (300mg、1.009mmol) のTHF (15mL) 中の溶液を、Boc無水物 (231mg、1.059mmol) で、次いでトリエチルアミン (0.422mL、3.03mmol) で処理した。黄色溶液を室温にて18時間 (一晚) 攪拌した。その溶液をEtOAc (20mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20mL) で処理した。混合物を分液漏斗に移し、抽出し

50

た。抽出後、有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、シリカゲルプラグを通して濾過した。パッドをEtOAc (10mL) で洗い、その濾液を濃縮して黄色残留物を得た。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィでBiotage 精製系 [カラム: シリサイクル (silicycle) 40 g; 勾配: 10カラム体積にわたって30%EtOAc/70%ヘキサン ~ 90%EtOAc/10%ヘキサン; 流量 = 35mL/分; 採取波長: 254nm] を用いて処理した。減圧下で乾燥した後に、黄色残留物を得た (270mg、67.3%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (回転異性体の混合物) 8.15 (dd, $J = 2.7, 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.58 and 7.31 (2 × d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.12-3.88 (m, 4H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.48 and 3.11 (2 × t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 1.46 and 1.40 (2 × s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 420 (M+Na, 70), 398 (MH^+ , 40), 298 (100)。

10

【0302】

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート :

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート (250mg、0.629mmol) のTHF (10mL) 中の溶液を0 に冷却し、次いでTHF (1M) (6.29mL、6.29mmol) 中のボランで処理した。得られる明黄色の溶液を室温に加温させ、次いでこの温度で2.5日間攪拌した。その混合物を0 に冷却し、反応を次いでMeOH (最初は滴状に加えて; 合計20mL) で注意深くクエンチした。冷却浴を取り除いて、黄色溶液を20分間攪拌し次いで濃縮した。オレンジ色の残留物をMeOH (50mL) に溶解し、濃縮乾固した。この残留物をEtOAc (20mL) に溶解し、シリカゲルを通して濾過した。シリカパッドをEtOAc (100mL) で溶出した。濾液を濃縮してオレンジ色の残留物を得て、これを減圧下で4時間乾燥した (230mg、95%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.97 (brs, 1H), 7.87 (brd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 3.81 (brs, 5H), 3.61 (brs, 2H), 4.54-3.31 (m, 4H), 3.02 (overlapping t, 2H), 1.47 (brs, 9H); ESI-MS (m/z , %): 406 (M+Na, 60), 384 (MH^+ , 10), 328 (60), 284 (100)。

20

【0303】

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート :

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (220mg、0.574mmol) をアルゴン下で含有する丸底フラスコにパラジウム炭素 (10%wt; 61.0mg、0.057mmol) を装入した。混合物をアルゴンでパージした後、EtOH (20 mL) を加えた。得られる懸濁液をポンプを用いて真空に吸引し、水素を風船を経由して系内に導入した。混合物を、水素で満たした風船のもとで3時間攪拌した。水素風船を取外し、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (327mg、1.147mmol) を反応液に加えた。懸濁液を室温にて17時間 (一晩) 攪拌した。この後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、次いでこれをMeOH (10mL) で洗いだ。濾液を濃縮し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) と CH_2Cl_2 (100mL) の間で分配した。混合物を分液漏斗に移し、抽出した。抽出後、有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して暗色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (2 : 98 MeOH/ CH_2Cl_2 、次いで3.5 : 96.5 (MeOH中の2M NH_3) : CH_2Cl_2) で処理して黄色の固体 (140mg、52.7%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 7.69 (brd, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 3.9, 4.8$ Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 2H), 6.32 (brs, 2H), 4.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.54 (brs, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.38 (brs, 4H, overlp with 溶媒 peak), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 1.41 (brs, 9H); ESI-MS (m/z , %): 463 (MH^+ , 100), 398 (60); HPLC 純度: 96.4% a/a。

30

40

【0304】

N-(4-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 : tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)

50

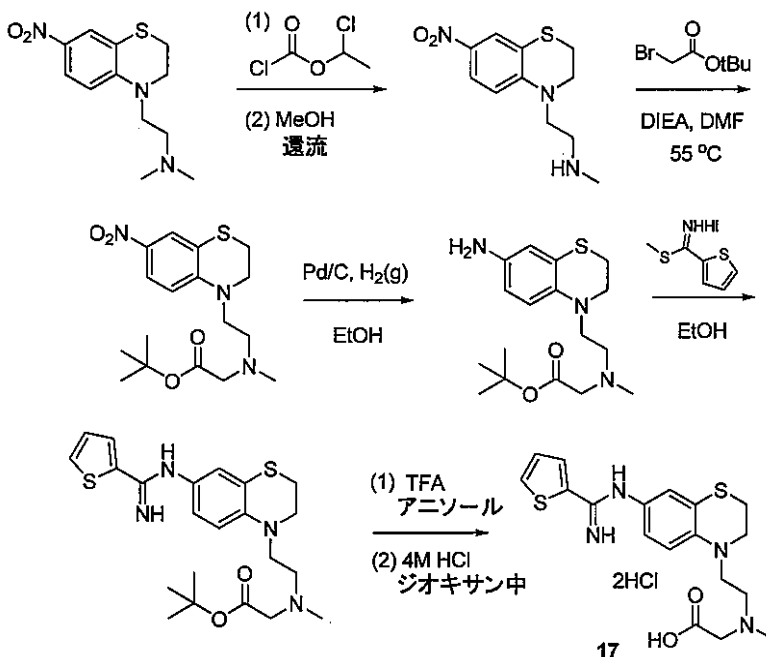
エチル)カルバメート (130mg、0.281mmol) のMeOH (10mL) 中の溶液に、3N HCl (2.81mL、8.43mmol) を加えた。その黄色溶液を75 にて30分間加熱した。この時点で、反応液を濾過し、そしてその体積の半分まで濃縮した。黄色溶液を次いで2×50mL CH₂Cl₂で抽出し、水層を濃縮乾固して黄色残留物を得た。この残留物を減圧 (高真空) 下で乾燥して化合物16を黄色粉末として得た。¹H-NMR (CD₃OD) 7.98-7.94 (m, 2H), 7.29 (pseudo t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 3.79 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.28 (brs, 2H), 3.16 (brt, J = 5.1 Hz, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 363 (MH⁺、フリー塩基, 100), 276 (90); C₁₇H₂₃N₄O₁S₂ (MH⁺、フリー塩基)について計算したESI-HRMS: 363.1307、測定値: 363.1316; HPLC純度:96.2% a/a。

【実施例17】

【0305】

2-(メチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)アミノ)酢酸二塩酸塩(17)の合成

【化32】



【0306】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン: 実施例8に報じた手順に従って調製した。

【0307】

N-メチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン: N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (1.65g、0.17mmol) のClCH₂CH₂Cl (20mL) 中の溶液を0 (氷/水浴) に冷却し、次いでクロロ蟻酸-クロロエチル (1.009mL、9.26mmol) を滴状で用いて処理した。得られる懸濁液を88 にて1.5時間加熱し、次いで濃縮乾固した。残留物をMeOH (50mL) に溶解し、還流で2時間加熱した。暗色の化合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) とCH₂Cl₂ (200mL) の間で分配した。混合物を分液漏斗に移し、抽出した。抽出後、有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して褐色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで、5:95 (MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂を溶出液として用いて処理し、黄色残留物 (980mg、62.7%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (brs, 1H)。

【0308】

10

20

30

40

50

tert-ブチル2-(メチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)アミノ)アセテート : N-メチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (0.95g、3.75mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.960mL、11.25mmol) およびプロモ酢酸tert-ブチルのDMF (20mL) 中の溶液を55℃にて17時間 (一晚) 加熱した。黄色溶液をブライン (40mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (100mL)。有機抽出物を分離し、ブライン (20mL) で漱いだ。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して黄色残留物を得た。この残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで2.5 : 97.5 MeOH : CH₂Cl₂を用いて処理して黄褐色の残留物を得た。2つの画分を採集し、後者は非極性の黄色スポット (950mg、68.9%) を含有した。¹H-NMR (CDCl₃) 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 368 (MH⁺, 20), 312 (100)。

10

【0309】

tert-ブチル2-((2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)(メチル)アミノ)アセテート :

tert-ブチル2-(メチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)アミノ)アセテート (925mg、2.52mmol) を含有する丸底フラスコをアルゴンでパージし、次いでパラジウム炭素 (10%wt ; 268mg、0.252mmol) を装入した。この混合物にEtOH (40mL) を加えた。得られる懸濁液をポンプを用いて真空吸引し、水素を系内に風船を經由して導入した。混合物を水素で満たした風船下で3時間攪拌した。風船を除外し、アルゴンを懸濁液を通して10分間パブリングした。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、セライトパッドをメタノール (20mL) で漱いだ。濾液を濃縮し、残留物を減圧下で乾燥して表題化合物 (850mg、定量) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (brs, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 338 (MH⁺, 95), 282 (100)。

20

【0310】

tert-ブチル2-(メチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)アミノ)アセテート : tert-ブチル2-((2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)(メチル)アミノ)アセテート (850mg、2.52mmol) のEtOH (25mL) 中の溶液に、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (1.43g、5.04mmol) を加えた。得られる懸濁液を室温にて17時間 (一晚) 攪拌した。この時点で、懸濁液を20mL CH₂Cl₂で希釈して暗黄色の溶液を得た。アルゴンを次いでこの溶液をとおして30分間パブリングした。溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) およびCH₂Cl₂ (100mL) を含有する分液漏斗に移し、次いで抽出した。抽出後、有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して暗色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで、2 : 98 MeOH : CH₂Cl₂、次いで2.5 : 97.5 (MeOH中の2MNH₃) : CH₂Cl₂を用いて処理し、黄緑色の残留物 (420mg、37.3%) を得た。いくつかの不純な画分を採集した (~340mg)。¹H-NMR (CDCl₃) 7.43-7.35 (m, 2H), 7.06 (pseudo t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.91 (brs, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 447 (MH⁺, 100), 391 (50); HPLC 純度: 99.7% a/a。

30

40

【0311】

2-(メチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)アミノ)酢酸二塩酸塩 : オープンで乾燥し、磁性攪拌バーを備えたアルゴン雰囲気下の丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (3mL) 中のtert-ブチル2-(メチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)アミノ)アセテート (200mg、0.448mmol) を装入し、その溶液を0℃ (氷/水浴) に冷却した。この溶

50

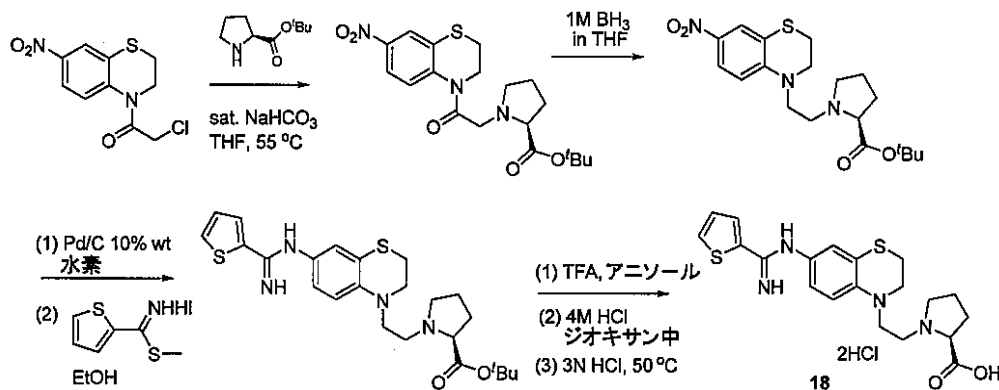
液にアニソール (0.098mL、0.896mmol) を加え、次いでトリフルオロ酢酸 (2.92mL、26.9 mmol) を滴状に加えた。この反応液を0 にて20分間攪拌した。氷浴を次いで取り除いて、混合物をさらに3時間攪拌した。この時点で、混合物を濃縮し、1,4-ジオキサン (4mL) 中の4.0M HClで処理した。得られる懸濁液をEt₂O (20mL) で希釈し、次いで20分間攪拌した。混合物を濾過し、固体をEt₂O (20mL) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥して化合物17を淡黄色の粉末 (200mg、96%) で得た。HPLC分析は、このサンプルが出発原料の~3.4%を含有することを示した。¹H-NMR (CD₃OD) 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (pseudo t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.81 (brt, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.10 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H); ESI-MS (正イオンモード): 391 (MH⁺、フリー塩基、100); ESI-MS (負イオンモード): 389 (M-1、フリー塩基、100); C₁₈H₂₃N₄O₂S₂ (MH⁺、フリー塩基) について計算したESI-HRMS: 391.1256、測定値: 391.1255; HPLC純度: 96.64% a/a.

【実施例18】

【0312】

(S)-1-(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)ピロリジン-2-カルボン酸二塩酸塩(18)の合成

【化33】



【0313】

2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン: 実施例16に報じた手順に従って調製した。

【0314】

(S)-tert-ブチル-1-(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキシエチル)ピロリジン-2-カルボキシレート: 2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (1.0g、3.67mmol) のTHF (20mL) 中の溶液を、(S)-tert-ブチルピロリジン-2-カルボキシレート (0.942g、5.50mmol) で、次いで飽和炭酸水素ナトリウム (4mL) で処理した。混合物を55 にて3時間加熱し、次いで室温にて一晩 (17時間) 攪拌した。混合物をEtOAc (50mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10mL) で希釈し、次いで20分間攪拌した。内容物を分液漏斗中に注ぎ、有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して暗黄色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィでBiotage精製系 (カラム: シリサイクル (Silicycle) 40g; 勾配: 8カラム体積にわたって20:80 EtOAc:ヘキサン~60:40 EtOAc:ヘキサン; 流量: 35mL/min; 採集波長: 254nm) を用いて処理した。黄色残留物 (1.47g、98%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (brs, 2H), 3.74 (brd, J = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (brd, J = 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.61 (brdd, J = 8.1, 16.2 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 408 (MH⁺, 50), 352 (100).

【0315】

(S)-tert-ブチル-1-(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)ピロ

リジン-2-カルボキシレート :

THF (17.18mL、17.18mmol) 中の1Mボランを(S)-tert-ブチル1-(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (1.4g、3.44mmol) に加え、得られる黄色溶液を室温にて一晚(17時間)攪拌した。黄色溶液を0に冷却し、MeOH (10 mL) で注意深くクエンチした。溶液を濃縮し、MeOH (50mL) に溶解し、再び濃縮して暗黄色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィでBiotage精製系(カラム: シリサイクル (Silicycle) 80g; 勾配: 10カラム体積にわたって20:80 EtOAc: ヘキサン ~ 60:40 EtOAc: ヘキサン; 流量: 45mL/min; 採集波長: 254nm) を用いて処理した。黄色残留物 (550mg、40.7%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.44 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 394 (MH⁺, 25), 338 (100)。

10

【0316】

(S)-tert-ブチル-1-(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)ピロリジン-2-カルボキシレート :

(S)-tert-ブチル1-(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (525mg、1.334mmol) を含有する丸底フラスコをアルゴンでパージした。このフラスコにパラジウム炭素 (10%wt; 142mg、0.133mmol) を装入し、次いでEtOH (25mL) を装入した。得られる懸濁液をポンプを用いて真空に吸引し、水素を風船を経由して導入した。混合物を水素で満たした風船の雰囲気下で2時間攪拌した。この時点で、水素風船を取外し、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (761mg、2.67mmol) を混合物に加えた。懸濁液を室温にて17時間(一晚)攪拌した。この時点で、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをMeOH (20mL) で漱いだ。濾液を濃縮し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) とCH₂Cl₂ (100mL) の間で分配した。混合物を分離漏斗に移し、抽出した。抽出後、有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して暗色の残留物を得た。この残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで、2:98 MeOH: CH₂Cl₂、次いで3.5:96.5 (MeOH中の2M NH₃): CH₂Cl₂ を用いて処理して黄緑色の残留物 (398mg、63.1%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.39 (dd, J = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.2, 3.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (brd, J = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.65 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 4.86 (brs, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.11 (brdd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 3H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.45 (brdd, J = 7.8, 16.2 Hz, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 473 (MH⁺, 90), 417 (85), 276 (100); HPLC 純度: 99.6% a/a。

20

30

【0317】

(S)-1-(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)ピロリジン-2-カルボン酸二塩酸塩 :

(S)-tert-ブチル1-(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (200mg、0.423mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 中の溶液をアニソール (0.092mL、0.846mmol) で処理した。反応液を0に冷却し、次いでトリフルオロ酢酸 (2.76mL、25.4mmol) を加えた。混合物を0にて2時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。この残留物に、ジオキサン (3.17mL、12.69mmol) 中の4M HClを加え、得られる懸濁液を20分間攪拌した。この混合物をEt₂O (10mL) で希釈し、1時間攪拌した。固体を濾過し、Et₂O (10mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥した。その固体を3N HCl (4.0mL、12.00mmol) に溶解し、50にて1時間加熱した。黄色の溶液を濃縮し、減圧下で乾燥して化合物18を黄色の固体 (200mg、97%) として得た。¹H-NMR (CD₃OD) 7.98-7.94 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 4.2, 4.8 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 7.8, 9.0 Hz, 1H), 3.85-3.56 (m, 6H), 3.48-3.29 (m,

40

50

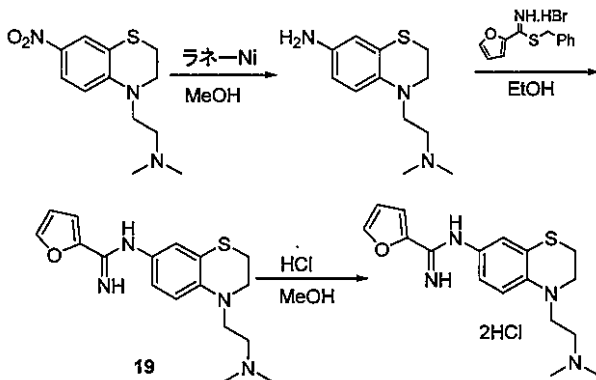
2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 417 (MH⁺, フリー塩基, 100); C₂₀H₂₅N₄O₂S₂ (MH⁺, フリー塩基) について計算したESI-HRMS: 417.1419、測定値: 417.1399; HPLC純度: 99.5% a/a; 光学回転: ²⁵[_D]₅₈₉ = -27.0°, c=0.52 (MeOH中)。

【実施例19】

【0318】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(19)の合成

【化34】



10

20

【0319】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン: 実施例8に報じた手順に従って調製した。

【0320】

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン: N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (0.9695 g, 3.63mmol) のMeOH (20mL) 中の溶液に、ラネーニッケル (水中のスラリー; ~0.1g, 3.63mmol) を加え、次いでヒドラジン水和物 (1.82mL, 37.4mmol) を加えた。混合物を予熱した油浴に浸漬し、20分間還流した。その溶液を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。フィルターパッドをMeOHで洗浄し、粗材料を濃縮した。粗材料をシリカゲル (2.5 : 97.5 (MeOH中の2MNH₃) : CH₂Cl₂) のプラグを通して濾過した。採集した画分は褐色の粘稠な油 (0.84 g, 99%) を与えた。¹H NMR (CDCl₃) 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 240, 238 (MH⁺, 100)。

30

【0321】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド: ベンジルフラン-2-カルボキシミドチオエート臭化水素酸塩 (1.139g, 3.82mmol) を4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン (0.829g, 3.49mmol) のEtOH (20mL) 中の混合物に加えた。その混合物を2日間アルゴン雰囲気下で攪拌した。溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム (50mL) でクエンチした。溶液を分液漏斗に移し、水 (50mL) で希釈し、そしてCH₂Cl₂ (50mL) で抽出した。水相をCH₂Cl₂ (50mL) で洗浄した。組合わせた有機画分をブライン (50mL) で洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄)。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (2.5 ~ 5% (MeOH中の2MNH₃) : CH₂Cl₂) で処理した。採集した画分は化合物19を褐色の油 (1.03 g, 90%) として与えた。¹H NMR (CDCl₃) 7.46 (s, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.73-6.68 (m, 3H), 6.50 (brs, 1H), 5.03 (brs, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 333, 331 (MH⁺, 91), 260, 262 (100)。

40

【0322】

50

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩:

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド (0.166g, 0.504mmol) を MeOH (2mL) に溶解した。エーテル (2.52mL, 2.52mmol) 中の 1M HCl をこの溶液に室温にて加え、反応液を 5 分間アルゴン雰囲気下で攪拌した。混合物を濃縮して淡黄色の固体 (0.18g, 93%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.36 (s, 1H), 11.25 (brs, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); ESI-MS (m/z, %): 333, 331 (MH⁺, フリー塩基, 100), 260, 262 (57); C₁₇H₂₃N₄OS (MH⁺, フリー塩基) について計算した HRMS: 計算値: 331.1587、測定値: 331.1589; HPLC 純度: 98% (面積による)。

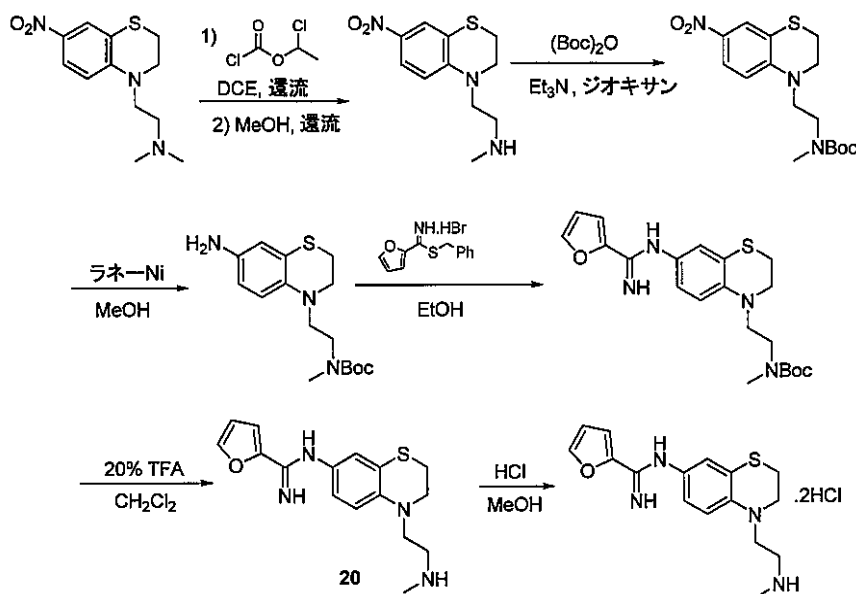
10

【実施例 20】

【0323】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(20)の合成

【化35】



20

30

【0324】

N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン:

実施例8に報じた手順に従って調製した。

【0325】

N-メチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン: 1-クロロエチルクロロ酢酸 (0.612mL, 5.61mmol) を N,N-ジメチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (1.0g, 3.74mmol) の 1,2-ジクロロエタン (20mL) 中の溶液に 0℃にてアルゴン雰囲気下で加えた。溶液を室温にし、激しく攪拌しながら 3 時間還流した。溶液を濃縮し、次いで MeOH (20mL) 中で還流した。溶液を濃縮して暗褐色の粘稠な油 (1.05 g, 定量) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H); ESI-MS (m/z, %): 256, 254 (MH⁺, 100)。

40

【0326】

tert-ブチルメチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート: N-メチル-2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (1.022g, 4.04mmol) およびトリエチルアミン (1.135mL, 8.08mmol) のジオキサン (20mL

50

）中の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下で二炭酸ジ-tert-ブチル（0.984mL、4.24mmol）を加えた。得られる溶液を一晩室温にて攪拌した。

【0327】

溶液を次いで水で希釈し（50mL）、CH₂Cl₂（50mL）で抽出した。有機相をブライン（50mL）で洗浄し、乾燥した（Na₂SO₄）。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ（20～50% EtOAc：ヘキサン）で処理した。採集した画分を濃縮して黄褐色の油を得た（0.95g、67%）。¹H NMR (CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76-6.66 (m, 1H), 3.80 (brs, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 3H), 1.42 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 278, 276 (M+Na, 72), 356, 354 (MH⁺, 19), 298, 300 (100), 256, 254 (74)。

10

【0328】

tert-ブチル2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート : tert-ブチルメチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート（0.8811g、2.493mmol）のMeOH（20mL）中の溶液に、ラネーニッケル（水中のスラリー；～0.5g、2.493mmol）を加え、次いでヒドラジン水和物（1.213mL、24.93mmol）を加えた。混合物を次いで予熱した油浴に浸漬し、5分間還流した。溶液を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。フィルターパッドをMeOHで洗浄し、粗材料を濃縮した。粗材料を次いでシリカプラグを通して（70% EtOAc/ヘキサン）濾過した。採集した画分を濃縮して褐色の油（0.78 g、98%）を得た。¹H NMR (CDCl₃) 6.64-6.58 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 326, 324 (MH⁺, 95), 268 (100)。

20

【0329】

tert-ブチル2-(7-(フラン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート : ベンジルフラン-2-カルビミドチオエート臭化水素酸塩（1.199g、4.02mmol）をtert-ブチル2-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート（0.763g、2.361mmol）のEtOH（20mL）中の混合物に加えた。混合物を室温下にて一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（50mL）でクエンチし、水（50mL）で希釈し、そしてCH₂Cl₂（2×50mL）で抽出した。有機相をブライン（50mL）で洗浄し、乾燥した（Na₂SO₄）。

30

【0330】

粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ（2.5～5%（MeOH中の2M NH₃）：CH₂Cl₂）で処理した。採集した画分を濃縮して白色の泡状物（0.88g、90%）を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.72 (brs, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 419, 417 (MH⁺, 100)。

【0331】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド : tert-ブチル2-(7-(フラン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(メチル)カルバメート（0.823g、1.978mmol）のCH₂Cl₂（20mL）中の溶液を0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（5mL）で処理した。混合物を0℃にてアルゴン雰囲気下で2時間攪拌した。その混合物を1N NaOH溶液（70mL）でクエンチし、分液漏斗に移した。溶液を水（50mL）で希釈し、CH₂Cl₂（2×50mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し（50mL）、乾燥した（Na₂SO₄）。粗材料を濃縮してシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ（5～15%（2M NH₃MeOH）：CH₂Cl₂）で処理した。採集した画分を濃縮して化合物20を黄色の粘稠な油（0.47g、76%）として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.3, 2H), 2.48 (s, 3H); ESI-MS (m/z, %): 319, 317 (MH⁺, 96), 260 (100)。

40

50

【0332】

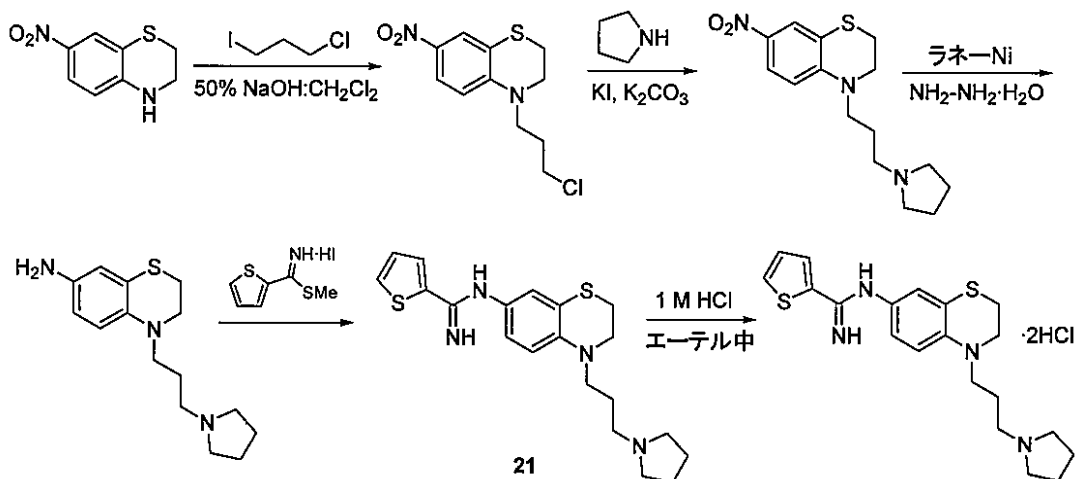
N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩：N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド (0.4353g、1.376mmol) を MeOH (3mL) に溶解した。エーテル中の 1M HCl (6.88mL、6.88mmol) をこの溶液に室温にて加え、その反応液を5分間アルゴン雰囲気下で攪拌した。混合物を濃縮して黄色の固体 (0.59g、定量) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.31 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.30 (brs, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 3H); ESI-MS (m/z, %): 319, 317 (MH⁺、フリー塩基, 100), 260 (98); C₁₆H₂₀N₄OS (MH⁺、フリー塩基) について計算した HRMS、計算値: 317.1430、測定値: 317.1417; HPLC 純度: 99% (面積による)。

【実施例 21】

【0333】

N-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(21)の合成

【化36】



【0334】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例11に報じた手順に従って調製した。

【0335】

4-(3-クロロプロピル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (1.0g、5.10mmol) および1-クロロ-3-ヨードプロパン (1.075mL、10.19mmol) の CH₂Cl₂ (10mL) 中の溶液を、50%NaOH溶液 (10mL) で、次いでテトラブチルアンモニウムブロミド (0.082g、0.255mmol) で室温にて処理した。得られる混合物を一晩 (16時間) 室温にて攪拌し、次いで4時間還流した。反応液を室温にし、水 (50mL) で希釈し、生成物を CH₂Cl₂ (3×25mL) 中に抽出した。組合わせた CH₂Cl₂ 層をブラインで洗浄し (20mL)、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ (1:4~2:3 EtOAc:ヘキサン) により精製して表題化合物 (0.65g、47%) を固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.96 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 2.7, 9.3 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 273 (MH⁺, 100)。

【0336】

7-ニトロ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：4-(3-クロロプロピル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (0.54g、1.980mmol) の乾燥アセトニトリル (20mL) 中の溶液をピロリジン (1.637mL、19.80mmol)、炭酸カリウム (2.74g、19.80mmol)、およびヨウ化カリウム (0.657g、3.96mmol)

で室温にて処理した。得られる混合物を60 にて一晚(18時間)攪拌した。反応液を室温にし、水(50mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル(2×25mL)中に抽出した。組合わせた酢酸エチル層をブライン(20mL)で洗浄し次いで乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィ(5:95(MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂)により精製して表題生成物(0.57g、94%)をシロップとして得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.84-7.80(m, 2H), 6.87(d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.79-3.75(m, 2H), 3.49(t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.08-3.05(m, 2H), 2.44-2.40(m, 6H), 1.76-1.69(m, 6H); ESI-MS(m/z, %): 308(MH⁺, 100)。

【0337】

4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン: 7-ニトロ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン(0.55g、1.789mmol)の乾燥メタノール(10mL)中の溶液をヒドラジン水和物(0.652mL、17.89mmol)で、次いでラネーニッケル(0.1g、1.789mmol)で室温にて処理した。得られる混合物を、予熱した油浴を用いて5分間還流にて攪拌した。反応液を次いで室温にし、セライトのパッドを通して濾過し、メタノール(3×10mL)で洗浄した。組合わせたメタノール層を蒸発させ、粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィ(5:95(MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂)により精製して表題生成物(0.45g、91%)をシロップとして得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 6.51(d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.26-6.23(m, 2H), 4.41(s, 2H), 3.37-3.30(m, 2H, merged with 水 peak), 3.11(t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.98-2.95(m, 2H), 2.42-2.37(m, 6H), 1.67-1.60(m, 6H)。

【0338】

N-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド: 4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン(0.43g、1.550mmol)の乾燥エタノール(15mL)中の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.884g、3.10mmol)で室温にて処理し、得られる混合物を一晚(18時間)攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液(30mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(3×20mL)中に抽出した。組合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、次いで乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をカラムクロマトグラフィ(5:95(MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂)により精製して表題生成物21(0.51g、85%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.68(d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.55(d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.06(dd, 1H, J = 3.6, 4.9 Hz), 6.70(d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.52-6.44(m, 2H), 6.32(brs, 2H), 3.51-3.48(m, 2H), 3.27(t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.04-3.00(m, 2H), 2.48-2.40(m, 6H), 1.80-1.60(m, 6H); ESI-MS(m/z, %): 387(MH⁺, 68), 276(100), 194(75); HPLC純度: 98.32%(面積による)。

【0339】

N-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩: N-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(0.48g、1.242mmol)の乾燥メタノール(10mL)中の溶液を塩酸(エーテル中の1M溶液; 3.72mL、3.72mmol)で室温にて処理し、得られる混合物を15分間攪拌した。溶媒を次いで蒸発させ、生成物を真空下で乾燥して二塩酸塩(0.55g、96%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.34(brs, 1H), 11.28(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.16-8.12(m, 2H), 7.35(t, 1H, J = 4.2 Hz), 3.66-3.60(m, 2H), 3.50-3.40(m, 4H), 3.16-3.05(m, 4H), 3.02-2.92(m, 2H), 2.06-1.84(m, 2H); ESI-MS(m/z, %): 387(MH⁺、フリー塩基, 92), 276(87), 194(100); C₂₀H₂₇N₄S₂(MH⁺、フリー塩基)について計算したESI-HRMS、計算値: 387.1671、測定値: 387.1659; HPLC純度: 98.58%(面積による)。

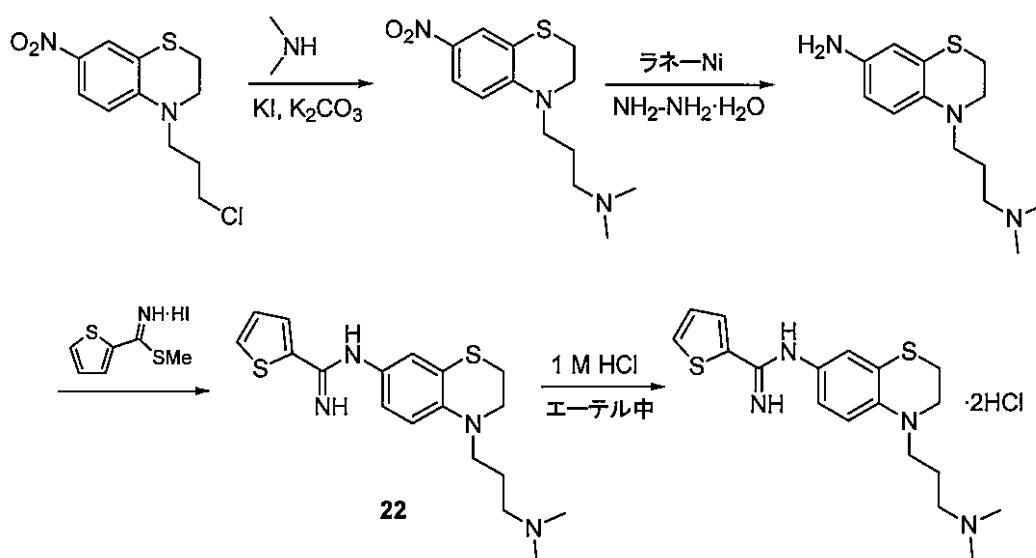
【実施例22】

【0340】

N-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)

チオフエン-2-カルボキシミドアミド(22)の合成

【化37】



10

【0341】

4-(3-クロロプロピル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例21の手順に従って調製した。

20

【0342】

N,N-ジメチル-3-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロパン-1-アミン：4-(3-クロロプロピル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (0.7g、2.57mmol)、ジメチルアミン (THF中の2M溶液) (2.57mL、5.13mmol)、ヨウ化カリウム (0.426g、2.57mmol)、および炭酸カリウム (1.773g、12.83mmol) の乾燥アセトニトリル (20mL) 中の溶液をシールしたチューブ内で80℃にて6時間攪拌した。反応液を室温にし、水 (60mL) で希釈し、そして生成物を酢酸エチル (3×20mL) 中に抽出した。組合わせた酢酸エチル層をブライン (20mL) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1:9 (MeOH中の2M NH₃): CH₂Cl₂) により精製して表題生成物 (0.3g、42%) を濃厚なシロップとして得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.85-7.80 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.77 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.47 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 2.24 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.14 (s, 6H), 1.75-1.65 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 282 (MH⁺, 100)。

30

【0343】

4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン：N,N-ジメチル-3-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロパン-1-アミン (0.27g、0.960mmol) の乾燥メタノール (10mL) 中の溶液を、室温でヒドラジン水和物 (0.349mL、9.60mmol) で処理し、次いでラネーニッケル (0.1g、0.096mmol) で処理した。得られる混合物を、予熱した油浴で5分間還流した。反応液を室温にし、セライトのパッドを通して濾過し、そしてメタノール (3×10mL) で洗浄した。組合わせたメタノール層を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5:95 (MeOH中の2M NH₃): CH₂Cl₂) により処理して表題生成物 (0.24g、99%) をシロップとして得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.50 (dd, 1H, J = 2.4, 7.0 Hz), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.21 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.11 (s, 6H), 1.63-1.54 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 252 (MH⁺, 100)。

40

【0344】

N-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド：

4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-アミン (

50

0.22g、0.875mmol) の乾燥エタノール (10mL) 中の溶液を、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.499g、1.750mmol) で室温にて処理し、得られる混合物を一晩室温にて攪拌した (18時間)。反応液を飽和NaHCO₃溶液 (25mL) で希釈し、生成物をCH₂Cl₂ (3×20mL) 中に抽出した。組合わせたCH₂Cl₂層をブラインで洗浄し (15mL)、そして乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (5 : 95 (MeOH中の2MNH₃) : CH₂Cl₂) により精製して表題生成物22 (0.27g、86%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.68 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 3.9, 4.8 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.52-6.45 (m, 2H), 6.33 (brs, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.25 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.14 (s, 6H), 1.70-1.61 (m, 2H); ESI-MS (m/z、%) : 361 (MH⁺、93)、276 (100); HPLC純度 : 98.23% (面積による)。

10

【 0 3 4 5 】

N-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 :

N-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.16g、0.444mmol) の乾燥メタノール (5mL) 中の溶液を、塩化水素 (エーテル中の1M溶液 ; 1.331mL、1.331mmol) で室温にて処理した。混合物を15分間攪拌し、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥して表題生成物 (0.19g、99%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.22 (s, 1H), 10.91 (brs, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 7.04-6.88 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.72 (d, 6H, J = 4.8 Hz), 2.06-1.98 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 361 (MH⁺、フリー塩基, 91), 276 (100); C₁₈H₂₅N₄S₂ (MH⁺、フリー塩基) について計算したESI-HRMS、計算値 : 361.1515、測定値 : 361.1515; HPLC純度 : 98.15% (面積による)。

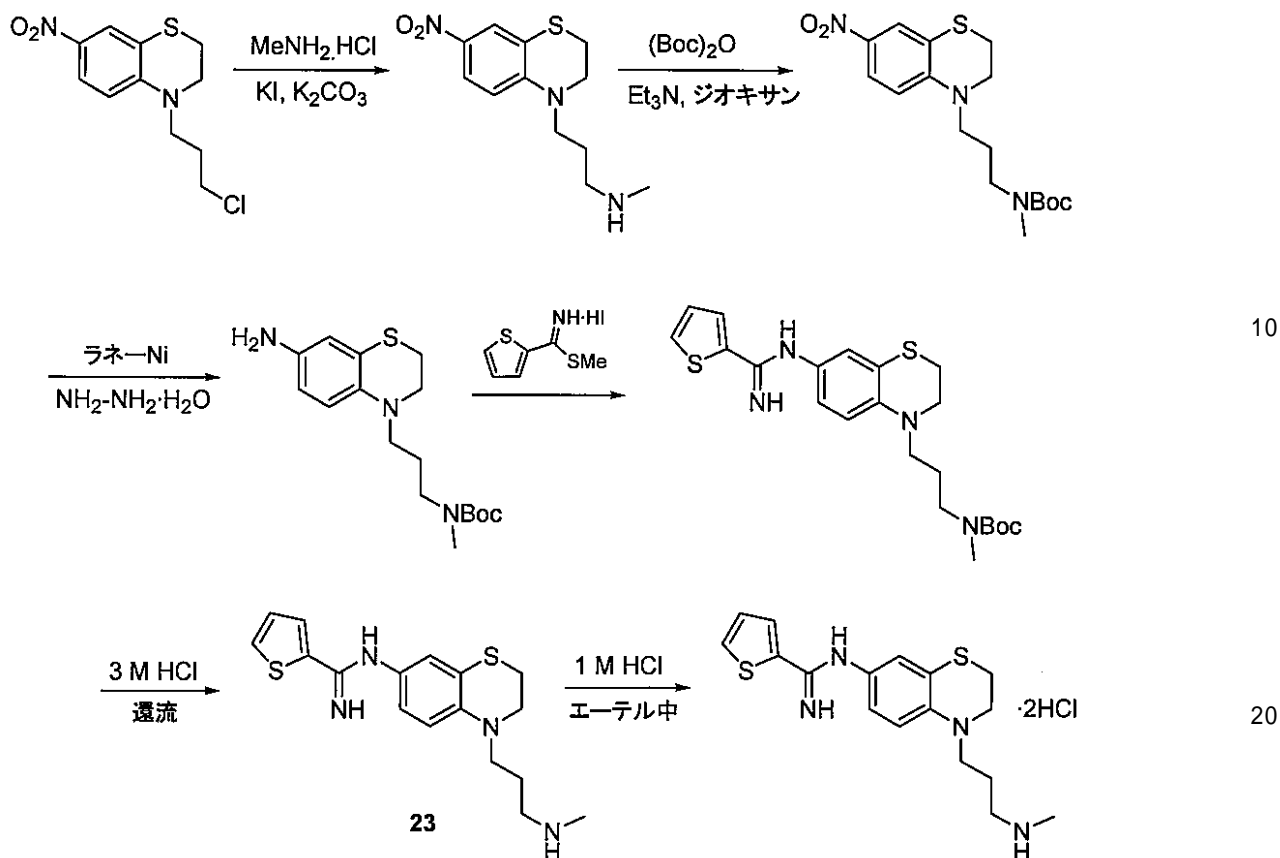
20

【 実施例 2 3 】

【 0 3 4 6 】

N-(4-(3-(メチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(23)の合成

【化38】



【0347】

4-(3-クロロプロピル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例21の手順に従って調製した。

【0348】

N-メチル-3-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロパン-1-アミン：4-(3-クロロプロピル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (1.1g、4.03mmol)、メチルアミン塩酸塩 (0.545g、8.07mmol)、ヨウ化カリウム (0.669g、4.03mmol)、および炭酸カリウム (2.79g、20.16mmol) の乾燥アセトニトリル (25mL) 中の溶液をシールしたチューブ中で80℃にて6時間攪拌した。反応液を室温にし、水 (100mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (3×25mL) 中に抽出した。組合わせた酢酸エチル層をブライン (20mL) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1:9 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂) により精製して表題化合物 (0.8g、74%) を濃厚なシロップとして得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.84-7.81 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 268 (MH⁺, 100)。

【0349】

tert-ブチルメチル(3-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロピル)カルバメート：N-メチル-3-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロパン-1-アミン (0.77g、2.88mmol) の乾燥1,4-ジオキサン (20mL) 中の溶液を室温にてトリエチルアミン (1.214mL、8.64mmol)、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル (0.736mL、3.17mmol) で処理した。反応液を4時間攪拌した。溶媒を次いで蒸発させ、粗材料をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1:1 EtOAc : ヘキサン) により精製して表題生成物 (1.02g、96%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.97 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 2.7, 9.3 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.88 (s, 3H),

1.92-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 390 (M+Na, 56), 368 (MH⁺, 10), 312 (60), 268 (100)。

【0350】

tert-ブチル3-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロピル(メチル)カルバメート :

tert-ブチルメチル(3-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロピル)カルバメート (0.6g、1.633mmol) の乾燥メタノール (10mL) 中の懸濁液を室温にてラネーニッケル (0.1g、1.633mmol)、次いでヒドラジン水和物 (0.595mL、16.33mmol) で処理した。得られる混合物を10分間、予熱した油浴で還流した。反応液を次いで室温にし、セライトのパッドを通して濾過し、そしてメタノール (3×10mL) で洗浄した。組合わせたメタノール層を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5:95 (MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂) により精製して表題生成物 (0.55g、定量) を褐色のシロップとして得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.46 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 6.25-6.21 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 338 (MH⁺, 100), 337 (96), 282 (54)。

【0351】

tert-ブチルメチル(3-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロピル)カルバメート : tert-ブチル3-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロピル(メチル)カルバメート (0.52g、1.541mmol) の乾燥エタノール (20mL) 中の溶液をメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.879g、3.08mmol) で室温にて処理し、一晚 (18時間) 攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液 (50mL) で塩基性化し、生成物をCH₂Cl₂ (2×25mL) 中に抽出した。組合わせたCH₂Cl₂層をブラインで洗浄し (20mL) そして乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (2:98 (MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂) により精製して表題生成物 (0.60g、87%) を得た。ESI-MS (m/z, %): 447 (MH⁺, 100)。

【0352】

N-(4-(3-(メチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド : tert-ブチルメチル(3-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)プロピル)カルバメート (0.55g、1.231mmol) の3M塩酸 (25mL) 中の懸濁液を1時間還流した。反応液を室温にし、濾過し、水 (2×10mL) で洗浄した。組合わせた水層を蒸発させた。粗材料を3M NaOH溶液 (50mL) で塩基性化し、生成物をCH₂Cl₂ (3×20mL) 中に抽出した。組合わせたCH₂Cl₂層をブライン (15 mL) で洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄)。有機溶媒を蒸発させ、粗材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (5:95~1:9 (MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂) により精製して化合物23 (0.4g、94%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.68 (dd, 1H, J = 1.2, 3.7 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 0.9, 5.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 3.6, 4.9 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.51-6.44 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, 80), 276 (100); HPLC純度: 96.05% (面積による)。

【0353】

N-(4-(3-(メチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 : N-(4-(3-(メチルアミノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.37g、1.068mmol) の乾燥メタノール (10mL) 中の溶液を塩化水素 (エーテル中の1M) (3.20mL、3.20mmol) で処理し、15分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして粗材料を高真空で乾燥して二塩酸塩 (0.44g、98%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.22 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.04-6.89 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.53 (t, 3H, J = 5.7 Hz), 1.98-1.86 (m, 2H); ES

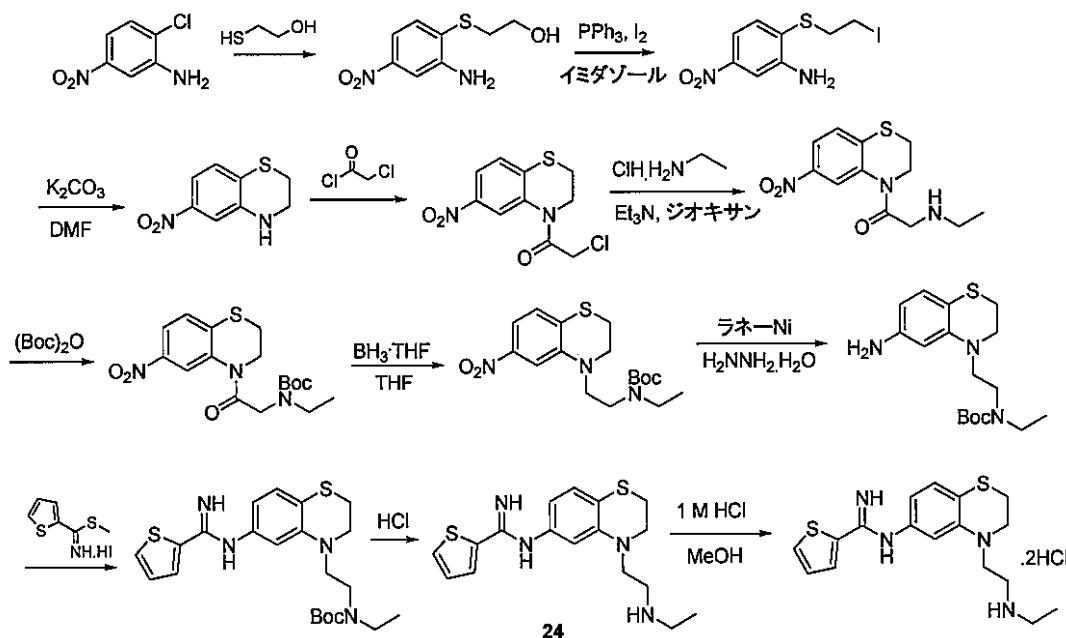
I-MS (m/z, %) : 347 (MH⁺, フリー塩基, 65)、276 (100) : C₁₇H₂₃N₄S₂ (MH⁺, フリー塩基) について計算したESI-HRMS、計算値 : 347.1358、測定値 : 347.1345 ; HPLC純度 : 96.11% (面積による)。

【実施例 2 4】

【0354】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(24)の合成

【化39】



10

20

【0355】

2-(2-アミノ-4-ニトロフェニルチオ)エタノール : 2-クロロ-5-ニトロアニリン (1.0g、5.79mmol) のDMF (10mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.60g、11.59mmol) を加え、次いで2-メルカプトエタノール (0.813mL、11.59mmol) を加えた。得られる混合物を次いで60 にて2時間、次いで室温にて一晩加熱した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、そして水 (3×)、1N NaOH、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して赤/オレンジ色の固体 (1.19g、96%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.52 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ESI-MS (m/z, %): 215 (MH⁺, 23), 169 (100), 111 (63)。

30

【0356】

2-(2-ヨードエチルチオ)-5-ニトロアニリン :

トリフェニルホスフィン (1.81g、6.93mmol) およびイミダゾール (1.887mL、13.86mmol) のTHF (15mL) 中の攪拌溶液に、0 にてヨウ素 (1.759g、6.93mmol) を加えた。5分間攪拌後、2-(2-アミノ-4-ニトロフェニルチオ)エタノール (990mg、4.62mmol) をTHF (5mL) 中の溶液として加えた。得られる混合物を0 にて1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、そして水 (3×) およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) で処理し、所望の化合物をオレンジ色の固体 (1.18g、79%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (brs, 2H), 3.38-3.26 (m, 4H); EI-MS (m/z, %): 324 (M⁺, 46), 196 (81), 154 (100), 126 (95)。

40

【0357】

6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン : 2-(2-ヨードエチルチオ)-5-ニトロアニリン (1.18g、3.64mmol) のDMF (10mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.006g、7.28mmol) を加えた。得られる混合物を次いで90 にて1時間攪拌した。その混合物を次い

50

で室温に冷却し、水(40mL)で希釈した。得られる赤色の沈降物を真空濾過により採集し、表題化合物(625mg、87%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 6.78 (brs, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H); EI-MS (m/z, %): 196 (M⁺, 100), 181 (45), 122 (73)。

【0358】

2-クロロ-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン : 6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン(620mg、3.16mmol)のTHF(10mL)中の攪拌溶液に、2-クロロアセチルクロリド(0.277mL、3.48mmol)を加えた。得られる混合物を次いで60℃にて10分間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、そして水(3×)、1:1水:飽和炭酸ナトリウム、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、所望の生成物(860mg、100%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 295 (M+Na, 68), 273 (MH⁺, 100), 197 (43)。

10

【0359】

2-(エチルアミノ)-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン : 2-クロロ-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン(855mg、3.14mmol)のジオキサン(15mL)およびトリエチルアミン(0.881mL、6.27mmol)中の攪拌溶液に、エタンアミン塩酸塩(1.278g、15.68mmol)を水溶液(7.50mL)として加えた。得られる混合物を室温にて週末にわたって激しく攪拌した。混合物を次いで水で希釈し、ジクロロメタン(2×)で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(1:9(メタノール中の2M NH₃):酢酸エチル)で処理して、所望の生成物(775mg、88%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.07 (brs, 1H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 282 (MH⁺, 100)。

20

【0360】

tert-ブチルエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート : 2-(エチルアミノ)-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン(770mg、2.74mmol)のジオキサン(10mL)およびトリエチルアミン(0.769mL、5.47mmol)中の攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(627mg、2.87mmol)を加えた。得られる混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、順に水および水とブラインの1:1混合物で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して淡黄色の固体(1.02g、98%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 4H), 1.38, 1.30 (2s, 9H), 1.09-1.00 (m, 3H); ESI-MS (m/z, %): 404 (M+Na, 51), 382 (MH⁺, 36), 282 (100)。

30

【0361】

tert-ブチルエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチルエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート(1.01g、2.65mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中の攪拌溶液に、ポラン-テトラヒドロフラン錯体(テトラヒドロフラン中の1M; 7.94mL、7.94mmol)を加えた。得られる混合物を室温にて2時間攪拌した。混合物を次いで徐々にMeOH(5mL)を滴状に加える(過剰なパブリングを避けるため)ことによりクエンチした。クエンチした反応液を次いで酢酸エチルで希釈し、水(2×)および飽和炭酸ナトリウム(2×)で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して赤~オレンジ色の油(925mg、95%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.59-7.41 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 1.32, 1.24 (2s, 9H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 390 (M+Na, 70), 368 (MH⁺, 12), 312 (47), 268 (100)。

40

50

【 0 3 6 2 】

tert-ブチル2-(6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(エチル)カルバメート : tert-ブチルエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (925mg、2.52mmol) のエタノール (10mL) 中の攪拌溶液に、ラネーニッケル (~148mg、2.52mmol) を加え、次いでヒドラジン水和物 (1.225mL、25.2mmol) を加えた。得られる混合物を50 にて10分間激しく攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、次いで順に水と飽和炭酸ナトリウムの1:1混合物 (3×) および飽和炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して赤色の油 (810mg、95%) を得た; ESI-MS (m/z, %): 338 (MH⁺, 100), 282 (53), 238 (36)。

【 0 3 6 3 】

tert-ブチルエチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート :

tert-ブチル2-(6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル(エチル)カルバメート (800mg、2.371mmol) のエタノール (8mL) 中の攪拌溶液に、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (1.014g、3.56mmol) を加えた。得られる混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:1 ヘキサン: 酢酸エチル) で処理して所望の生成物 (415mg、39.2%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.07 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 2H), 6.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 9H), 1.02 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 447 (MH⁺, 100)。

【 0 3 6 4 】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド : tert-ブチルエチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (410mg、0.918mmol) のメタノール (6mL) 中の懸濁液に、3N HCl 溶液 (3.06mL、9.18mmol) を加えた。

得られる混合物を90 にて30分間攪拌した。混合物を次いで0.45 μMシリンジフィルターを通過させ、濾液を真空で濃縮して乾燥泡状物を得た。その残留物を次いで1:1 水: 飽和炭酸ナトリウムとジクロロメタンの間で分配した。有機層を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:4:5 (メタノール中の2M NH₃): 酢酸エチル: ジクロロメタン) で処理して所望の生成物24 (135mg、42.4%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (d, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (brs, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (brs, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, 83), 276 (100); C₁₇H₂₃N₄S₂ (MH⁺) について計算したHRMS、計算値: 347.1358、測定値: 347.1346; HPLC純度: 97% (面積による)。

【 0 3 6 5 】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 :

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (131mg、0.378mmol) のメタノール (2mL) 中の溶液に、塩化水素 (ジエチルエーテル中の1M; 1.134mL、1.134mmol) を加えた。得られる混合物を真空で濃縮してオレンジ色の固体 (159mg、100%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.64-6.60 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.16-3.02 (m, 4H), 2.99-2.88 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); (C₁₇H₂₃N₄S₂, MH⁺, フリー塩

10

20

30

40

50

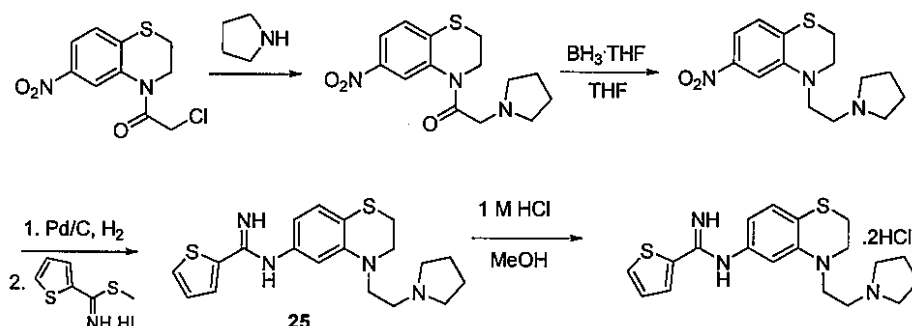
基)について計算したHRMS: 計算値: 347.1358、測定値: 347.1346; HPLC純度: 97% (面積による)。

【実施例25】

【0366】

N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (25)の合成

【化40】



10

【0367】

2-クロロ-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン: 実施例24に報じた手順に従って調製した。

【0368】

1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタノン: 2-クロロ-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (685mg、2.51mmol) のジオキサン (10mL) 中の0 に冷却した攪拌溶液に、ジエチルエーテル中の1M HCl (2.51mL、2.51mmol)、次いでピロリジン (0.21mL、2.51mmol) を滴状で加えた。得られる混合物を0 にて5分間攪拌し、次いで室温に加温し、一晩攪拌した。この時点で、追加のピロリジン (0.21mL、2.51mmol) を加え、次いで水 (1mL) を加えて溶解を助けた。室温にて1時間攪拌した後、その混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム、水 (3×)、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して黄/オレンジ色の油 (756mg、98%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.52 (brs, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 308 (MH⁺, 100)。

30

【0369】

6-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン: 1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタノン (750mg、2.440mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 中の攪拌溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン中の1M; 7.32mL、7.32mmol) を加えた。得られる混合物を次いで55 にて一晩攪拌した。反応混合物を次いで室温に冷却し、メタノール (5mL) を徐々に滴状で注意深く加えた。クエンチした混合物を次いで55 にて一晩攪拌した。この時点で、反応液を大気へ通気した。混合物を次いで濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィで処理し、1:4:5 (メタノール中の2M NH₃): 酢酸エチル: ジクロロメタンを用いて溶出して所望の生成物 (654 mg、91%) を赤色の油として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 294 (MH⁺, 100)。

40

【0370】

N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド: 6-ニトロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (649mg、2.212mmol) のエタノール (5mL) 中の攪

50

拌溶液に、パラジウム10重量%担持活性炭(235mg、0.221mmol)をエタノール(5mL)中の懸濁液として加えた。得られる懸濁液を水素雰囲気(風船圧)下で3時間攪拌した(黄色が消える)。風船を取外し、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(1.262g、4.42mmol)をこの混合物に加えた。得られる混合物をアルゴン下で一晩室温にて攪拌した。混合物を次いでジクロロメタンで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を次いで飽和炭酸ナトリウムで希釈し、ジクロロメタン(2×)で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(1:19(メタノール中の2MNH₃):酢酸エチル)で処理し、所望の生成物25(438mg、53.1%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.71(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06(m, 1H), 6.83(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38(brs, 2H), 6.19(s, 1H), 6.08(d, J = 1H), 3.63-3.58(m, 2H), 3.40-3.33(m, 2H), 3.01-2.97(m, 2H), 2.61(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49-2.42(m, 4H), 1.70-1.61(m, 4H); ESI-MS(m/z, %): 373(MH⁺, 62), 276(100); C₁₉H₂₅N₄S₂(MH⁺)について計算したHRMS、計算値: 373.1515、測定値: 373.1512; HPLC純度: 97%(面積による)。

【0371】

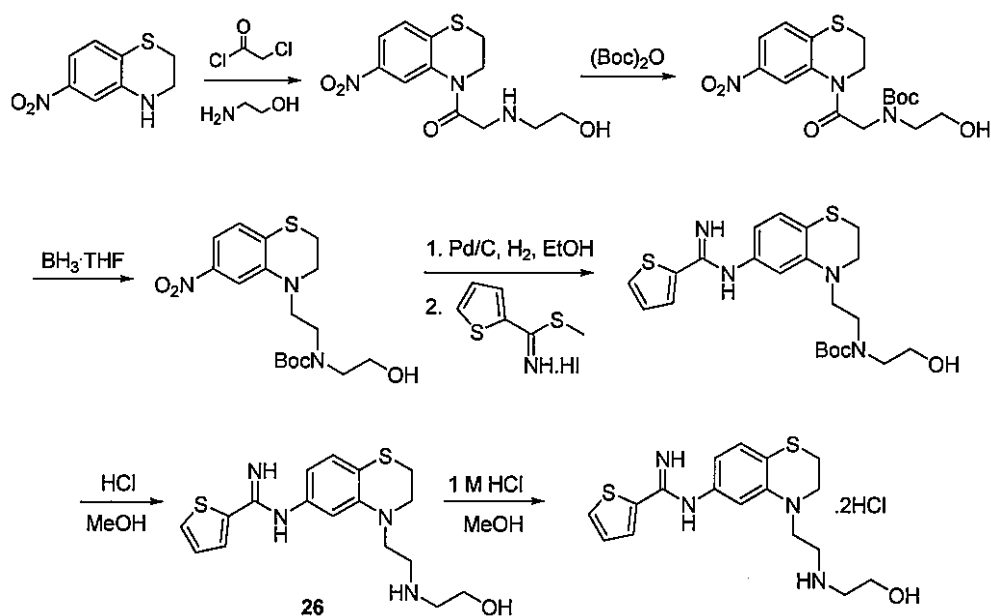
N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩: N-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(424mg、1.138mmol)のメタノール(4mL)中の溶液に、塩化水素(ジエチルエーテル中の1M; 3.41mL、3.41mmol)を加えた。得られる混合物を真空で濃縮してオレンジ色の固体(507mg、100%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.60-11.40(m, 2H), 9.75(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.22-8.10(m, 2H), 7.36(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80-3.71(m, 2H), 3.70-3.61(m, 2H), 3.58-3.45(m, 2H), 3.43-3.30(m, 2H), 3.16-3.07(m, 2H), 3.06-2.95(m, 2H), 2.05-1.92(m, 2H), 1.90-1.79(m, 2H); HRMS(C₁₉H₂₅N₄S₂, MH⁺, フリー塩基): 計算値: 373.1515、測定値: 373.1512; HPLC純度: 97%(面積による)。

【実施例26】

【0372】

N-(4-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(26)の合成

【化41】



【0373】

6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン: 実施例24に報じた手順に従って調製した。

10

20

30

40

50

【 0 3 7 4 】

2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン : 6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (500mg、2.55mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 中の攪拌溶液に、2-クロロアセチルクロリド (302mg、2.68mmol) を加えた。得られる混合物を60℃にて5分間攪拌した。反応液は最初に曇って、次いで透明になった。この時点で反応液を0℃に冷却し、そして塩化水素 (ジオキサン中の4M; 5.10mL、20.38mmol) と2-アミノエタノール (1.868g、30.6mmol) を反応液に同時に滴状で加えた。得られる混合物を室温に加温し、水 (5mL) を加えて溶解を助けた。混合物を次いで60℃にて3時間攪拌した。混合物を次いで水および飽和炭酸ナトリウムで希釈し、次いでジクロロメタン (5×) で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:4:5 (メタノール中の2MNH₃) : 酢酸エチル : ジクロロメタン) で処理して所望の生成物 (473mg、62.4%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.18-2.08 (brs, 1H); ESI-MS (m/z, %): 298 (MH⁺, 100)。

10

【 0 3 7 5 】

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキシエチル)カルバメート : 2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (470mg、1.581mmol) のジオキサン (10mL) およびトリエチルアミン (0.444mL、3.16mmol) 中の攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (362mg、1.660mmol) を加えた。得られる混合物を30分間室温にて攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、水と飽和炭酸ナトリウムの1:1混合物で3回洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して淡黄色の泡状物 (625 mg、99%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.35-8.30 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 4H), 1.38, 1.31 (2s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 420 (M+Na, 47), 398 (MH⁺, 34), 320 (35), 298 (100)。

20

【 0 3 7 6 】

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキシエチル)カルバメート (620mg、1.560mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 中の攪拌溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン中の1M; 4.68mL、4.68mmol) を過剰なバブリングを避けるために滴状で加えた。混合物を次いで室温にて2時間攪拌した。次いで混合物を、MeOHを徐々に滴状で加えることによりクエンチした。クエンチした反応液を次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して赤色の油 (595 mg、99%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.59-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 4.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.61-3.39 (m, 6H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 1.31, 1.24 (2s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 406 (M+Na, 55), 328 (40), 284 (100)。

30

40

【 0 3 7 7 】

tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (590mg、1.539mmol) とパラジウム10重量%担持活性炭 (164mg、0.154mmol) のエタノール (10mL) 中の懸濁液を、室温にて水素雰囲気 (1atm) 下で2時間攪拌した (黄色が消える)。この混合物に次いでメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (878mg、3.08mmol) を加え、得られる混合物を一晩室温にて攪拌した。混合物を次いでジクロロメタンで希釈し、次いでセライトを通して濾過した。濾液を次いで水で希釈し、ジクロロメタンで

50

抽出した(4×)。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いで酢酸エチル中でクロマトグラフィ処理をして所望の生成物(339 mg、47.6%)を黄色の泡状物で得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.41-6.25 (m, 3H), 6.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 6H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 9H); ESI-MS (m/z, %): 463 (MH⁺, 100)。

【0378】

N-(4-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド: tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート(334mg、0.722mmol)のメタノール(5mL)中の攪拌溶液に、3M HCl水溶液(2.407mL、7.22mmol)を加えた。得られる溶液を90℃にて1時間攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、飽和炭酸ナトリウムで希釈し、ジクロロメタンで抽出した(6×)。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(1:9(メタノール中の2MNH₃):酢酸エチル)で処理し、所望の生成物26(175mg、66.9%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (brs, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.91-1.75 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 363 (MH⁺, 100), 276 (99), 268 (62); C₁₇H₂₃N₄OS₂ (MH⁺)について計算したHRMS、計算値: 363.1307、測定値: 363.1290; HPLC純度: 97% (面積による)。

【0379】

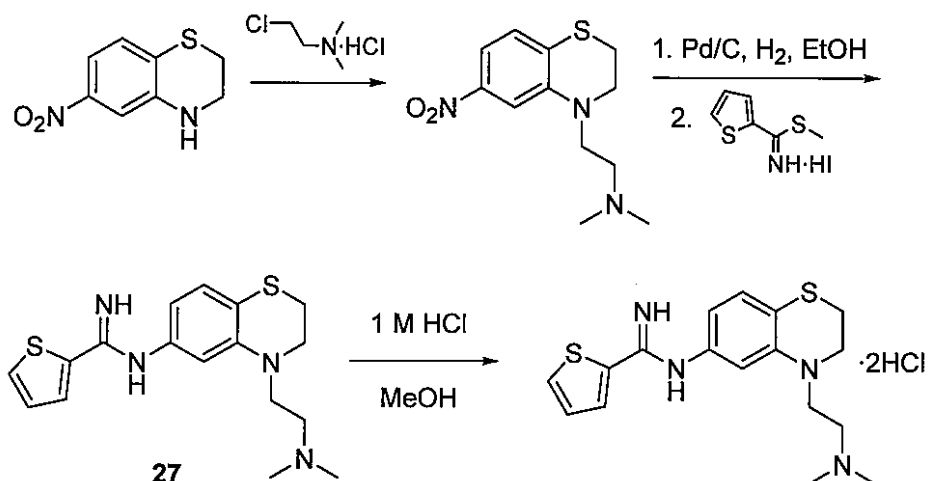
N-(4-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩: N-(4-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(165mg、0.455mmol)のメタノール(2mL)中の溶液に、HCl(ジエチルエーテル中の1M; 1.365mL、1.365mmol)を加えた。得られる溶液を濃縮して黄色固体(197mg、99%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.46 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.21-9.09 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.18-3.07 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 2H); HRMS (C₁₇H₂₃N₄OS₂、MH⁺、フリー塩基): 計算値: 363.1307、測定値: 363.1290; HPLC純度: 97% (面積による)。

【実施例27】

【0380】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(27)の合成

【化42】



10

【0381】

6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例24に報じた手順に従って調製した。

【0382】

N,N-ジメチル-2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン：6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (500mg、2.55mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩 (734mg、5.10mmol)、およびテトラブチルアンモニウムブロミド (41.1mg、0.127mmol) のジクロロメタン (5mL) 中の攪拌懸濁液に、50% NaOH水溶液 (5mL) を加えた。反応容器を次いでシールし、混合物を一晩室温にて激しく攪拌した。混合物を次いで水で希釈し、ジクロロメタン (3×) で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:4:5 (メタノール中の2M NH₃) : 酢酸エチル : ジクロロメタン) で処理し、所望の生成物 (80mg、11.74%) と相当な量の出発材料を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %) : 268 (MH⁺, 100)。

20

30

【0383】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド：

N,N-ジメチル-2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタンアミン (75mg、0.281mmol) およびパラジウム10重量%担持活性炭 (29.9mg、0.028mmol) のエタノール (5mL) 中の懸濁液を室温にて水素雰囲気 (風船圧) 下で90分間攪拌した。この間に、反応液の黄色は消えた。この混合物に、次いでメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (160mg、0.561mmol) を加え、得られる懸濁液を一晩室温にて攪拌した。混合物を次いでジクロロメタンで希釈し、濾過してパラジウムを除去した。有機濾液をさらに水および飽和炭酸ナトリウム (1:1) で希釈した。有機層を分離し、水層を再びジクロロメタンで抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:19 (メタノール中の2M NH₃) : 酢酸エチル) で処理して所望の生成物27 (61mg、62.8%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, 100), 276 (74); C₁₇H₂₃N₄S₂ (MH⁺) について計算したESI-HRMS、計算値: 347.1358、測定値: 347.1349; HPLC純度: 95% (面積による)。

40

【0384】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チ

50

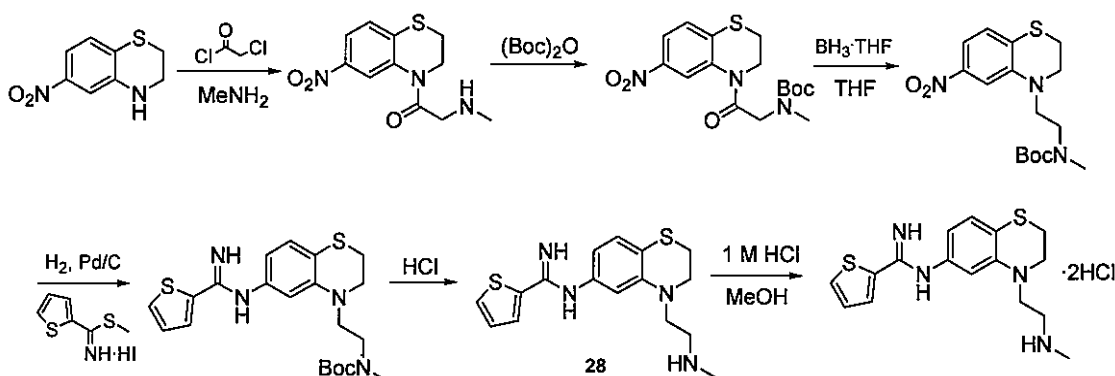
オフエン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩：N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド (57mg、0.164mmol) のメタノール (2mL) 中の溶液に、塩化水素 (ジエチルエーテル中の1M; 0.493mL、0.493mmol) を加えた。得られる混合物を次いで真空中で濃縮して黄～オレンジ色の固体 (68mg、99%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.49 (s, 1H), 11.09 (brs, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 6H); HRMS (C₁₇H₂₃N₄S₂、MH⁺、フリー塩基)：計算値：347.1358、測定値：347.1349; HPLC純度：95% (面積による)。

【実施例 28】

【0385】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド(28)の合成

【化43】



【0386】

6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン：実施例24に報じた手順に従って調製した。

【0387】

2-(メチルアミノ)-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン：6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (500mg、2.55mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 中の攪拌溶液に、2-クロロアセチルクロリド (0.223mL、2.80mmol) を加えた。得られる混合物を60℃にて10分間攪拌し、その時点で反応液を0℃に冷却した。混合物に次いでメチルアミン (テトラヒドロフラン中の2M; 12.7mL、25.4mmol) を加えた。得られる混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を次いで水および飽和炭酸ナトリウムで希釈し、次いでジクロロメタンで抽出した (3×)。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:4:5 (メタノール中の2M NH₃) : 酢酸エチル : ジクロロメタン) で処理して所望の生成物 (511mg、75%) を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (brs, 1H); ESI-MS (m/z, %): 268 (MH⁺, 100)。

【0388】

tert-ブチルメチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート：2-(メチルアミノ)-1-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (506.5mg、1.895mmol) のジオキサン (10mL) とトリエチルアミン (0.533mL、3.79mmol) 中の攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (434mg、1.990mmol) を加え、得られる混合物を次いで室温にて30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3×) およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して所望の生成物 (695mg、100%) を蒼白な泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.36-8.28 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 1.39-1.30 (2s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 390 (M+Na, 100), 368

10

20

30

40

50

(MH⁺, 16), 312 (35), 268 (100)。

【0389】

tert-ブチルメチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチルメチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート(691mg、1.881mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中の攪拌溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(テトラヒドロフラン中の1M; 5.64mL、5.64mmol)を加えた。得られる混合物を次いで室温にて2時間攪拌し、メタノール(5mL)を徐々に滴状で加えて注意深くクエンチした。クエンチした混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、順に水:飽和炭酸ナトリウム(2×)、次いでブラインを用いて洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して赤色の油(659mg、99%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.5 10
6-7.39 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.30, 1.17 (2s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 376 (M+Na, 85), 354 (MH⁺, 24), 298 (100)。

【0390】

tert-ブチルメチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート : tert-ブチルメチル(2-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート(650mg、1.839mmol)およびパラジウム10重量%担持活性炭(196mg、0.184mmol)のエタノール(10mL)中の攪拌懸濁液を水素雰囲気(風船圧)下で室温にて2時間攪拌した。混合物に、次いでメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(787mg、2.76mmol)を加え、得られる懸濁液を室温にて一晩攪拌した。混合物を濾過してパラジウムを除去し、水および飽和炭酸ナトリウムで希釈し、次いでジクロロメタン(3×)で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(2:3 酢酸エチル:ヘキサン)で処理して所望の生成物(420mg、52.8%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.72-7.68 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.38-6.21 (m, 3H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.36-1.22 (m, 9H); ESI-MS (m/z, %): 433 (MH⁺, 100)。

【0391】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド :

tert-ブチルメチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート(415mg、0.959mmol)のメタノール(4mL)中の攪拌溶液に、3N HCl溶液(3.198mL、9.59mmol)を加えた。得られる混合物を次いで90℃にて1時間攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、水で希釈し、3N水酸化ナトリウムでpH12に塩基性化し、そしてジクロロメタン(3×)で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し次いでクロマトグラフィ(1:9 (メタノール中の2M NH₃):酢酸エチル)で処理して所望の生成物28(165mg、51.7%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.7 40
1 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (brs, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). ESI-MS (m/z, %): 333 (MH⁺, 100), 276 (71); C₁₆H₂₁N₄S₂ (MH⁺) について計算したESI-HRMS、計算値: 333.1202、測定値: 333.1207; HPLC純度: 97% (面積による)。

【0392】

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 :

N-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(158mg、0.475mmol)のメタノール(3mL)中の溶液に、塩化水素(ジエチルエーテル中の1M; 1.426mL、1.426mmol)を加えた。得られる混合物を真空で濃縮して黄色固体(192mg、100%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.47 (s 50

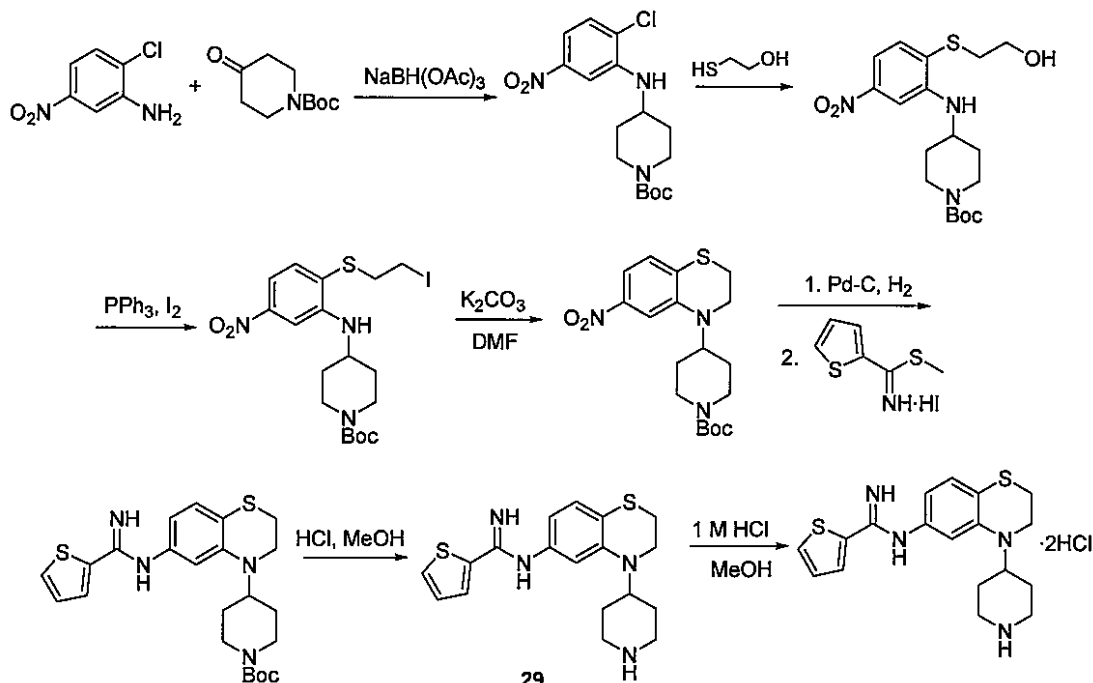
, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.31-9.19 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 3H); HRMS (C₁₆H₂₁N₄S₂·MH⁺、フリー塩基): 計算値: 333.1202、測定値: 333.1207; HPLC純度: 97% (面積による)。

【実施例 29】

【0393】

N-(4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(29)の合成

【化 4 4】



【0394】

tert-ブチル4-(2-クロロ-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート: 2-クロロ-5-ニトロアニリン (1g, 5.79mmol) およびtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (2.309g, 11.59mmol) のジクロロエタン (15mL) および酢酸 (0.995mL, 17.38mmol) 中の溶液を室温にて30分間攪拌した。この時点で、反応液をナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.07g, 14.49mmol) で処理し、得られる混合物を週末にわたって攪拌した。追加のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (2.309g, 11.59mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.07g, 14.49mmol)、およびジクロロエタン (15mL) を加えた。攪拌を2日間続けた。混合物を次いで水および1N水酸化ナトリウムで希釈し (pH10に塩基性化し)、次いでジクロロメタン (3×) で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:19 酢酸エチル:ヘキサン) で処理して黄色/オレンジ色の泡状物 (1.26 g, 61.1%) を得た。¹H NMR (DM SO-d₆) 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 11H); ESI-MS (m/z, %): 378 (M+Na, 100), 356 (MH⁺, 40), 300 (62)。

【0395】

tert-ブチル4-(2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート:

tert-ブチル4-(2-クロロ-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.25g, 3.51mmol) のDMF (10mL) 中の攪拌溶液に順に、炭酸カリウム (0.971g, 7.03mmol) および2-メルカプトエタノール (0.493mL, 7.03mmol) を加えた。得られる混合物を60℃にて1時間攪拌し、その後、TLC分析 (2:3 酢酸エチル:ヘキサン) は反応が完了したこ

10

20

30

40

50

とを示した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、順に水および飽和炭酸ナトリウム(3×)で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(2:3 酢酸エチル:ヘキサン)で処理して所望の生成物(1.202g、86%)をオレンジ色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 5.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 11H); ESI-MS (m/z, %): 420 (M+Na, 22), 342 (100)。

【0396】

tert-ブチル4-(2-(2-ヨードエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート: トリフェニルホスフィン(1.178g、4.49mmol)およびイミダゾール(0.611g、8.98mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中の0の攪拌溶液に、ヨウ素(1.292g、5.09mmol)を加えた。得られる暗色の混合物を0で攪拌した。5分間後に、tert-ブチル4-(2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.19g、2.99mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)中の溶液として加えた。混合物を次いで室温に加温し、1時間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈しそして飽和炭酸ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(1:2 酢酸エチル:ヘキサン)で処理して所望の生成物(1.50g、99%)をオレンジ色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.45-5.37 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 5H), 3.19-3.03 (m, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 11H); ESI-MS (m/z, %): 530 (M+Na, 6), 452 (25), 279 (100)。

【0397】

tert-ブチル4-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル4-(2-(2-ヨードエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.49g、2.94mmol)のDMF(10mL)中の攪拌溶液に、炭酸カリウム(0.812g、5.87mmol)を加えた。得られる混合物を90にて3時間攪拌した。反応混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、順に水および飽和炭酸ナトリウム(2×)で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(1:4 酢酸エチル:ヘキサン)で処理して所望の生成物(473mg、42.4%)をオレンジ色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 402 (M+Na, 95), 380 (MH⁺, 28), 324 (100), 280 (55)。

【0398】

tert-ブチル4-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル4-(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(468mg、1.233mmol)およびパラジウム、10重量%担持活性炭(131mg、0.123mmol)のエタノール(10mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)中の懸濁液を、水素雰囲気(風船圧)下で2時間攪拌した。この間に、反応混合物は無色に転じた。

【0399】

次いでこの混合物にメチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(528mg、1.850mmol)を加え、得られる懸濁液を室温にて一晚攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、そしてセライトのパッドを通して濾過した。濾液を飽和炭酸ナトリウム(3×)で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ(1:5 酢酸エチル:ジクロロメタン)で処理して所望の生成物(403mg、71.2%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42-6.28 (m, 3H), 6.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 459 (MH⁺, 100)。

【0400】

N-(4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド : tert-ブチル4-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (398mg, 0.868mmol) のMeOH (6mL) 中の攪拌溶液に、3M (2.893mL, 8.68mmol) 塩酸を加えた。得られる溶液を90℃にて45分間攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、飽和炭酸ナトリウムで塩基性化 (pH12) し、次いでジクロロメタン (3×) で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:6 (MeOH中の2M NH₃) : 酢酸エチル) で処理して所望の生成物29 (216mg, 69.4%) を淡黄色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 359 (MH⁺, 100); C₁₈H₂₃N₄S₂ (MH⁺) について計算したESI-HRMS、計算値: 359.1358、測定値: 359.1351; HPLC純度: 97% (面積による)。

10

【0401】

N-(4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 : N-(4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (210mg, 0.586mmol) のメタノール (4mL) 中の溶液に、塩化水素 (ジエチルエーテル中の1M; 1.757mL, 1.757mmol) を加えた。得られる溶液を真空中で濃縮して淡黄色の固体 (252mg, 100%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.45 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 4H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H); HRMS (C₁₈H₂₃N₄S₂, MH⁺, フリー塩基) : 計算値: 359.1358、測定値: 359.1351; HPLC純度: 97% (面積による)。

20

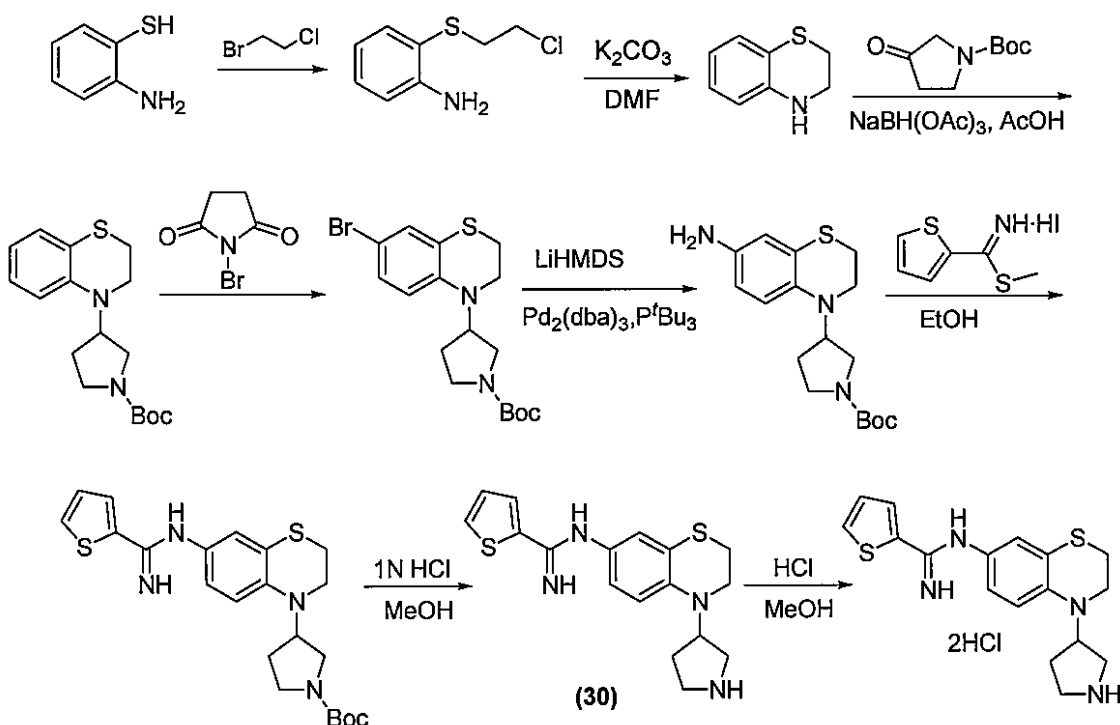
【実施例30】

【0402】

N-(4-(ピロリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (30) の合成

30

【化45】



40

50

【0403】

2-(2-クロロエチルチオ)アニリン : 2-アミノベンゼンチオール (0.513mL、4.79mmol) のエタノール (5mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (192mg、4.79mmol) を水溶液 (5.00mL) として加えた。得られる混合物に、1-プロモ-2-クロロエタン (1.197mL、14.38mmol) を加え、得られる混合物を20分間激しく攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して黄色の液体、2-(2-クロロエチルチオ)アニリン (875mg、97%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 5.41 (brs, 2H), 3.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H). ESI-MS (m/z, %): 188 (MH⁺, 100)。

10

【0404】

3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン : 2-(2-クロロエチルチオ)アニリン (850mg、4.53mmol) のDMF (10mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (1878mg、13.59mmol)、次いでヨウ化ナトリウム (67.9mg、0.453mmol) を加えた。得られる混合物を90℃に加熱し、一晚攪拌した。反応混合物を次いで室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水 (3×) およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (9:1 ヘキサン: 酢酸エチル) で処理してオレンジ色の油 (675mg、99%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.85-6.75 (m, 2H), 6.51-6.39 (m, 2H), 6.00 (brs, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 152 (MH⁺, 100), 124 (44)。

20

【0405】

tert-ブチル3-(2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート : 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン (1.00g、6.61mmol)、N-boc-3-ピロリドン (1.34g、7.27mmol)、および酢酸 (0.94mL、16.52mmol) の1,2-ジクロロエタン (20mL) 中の混合物を0℃に冷却し、次いで固体のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.10g、9.92mmol) で処理した。反応液を室温にし、11時間攪拌処理した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.40g、6.61mmol) およびN-boc-3-ピロリドン (1.22g、6.61mmol) のそれぞれの追加の当量を反応混合物に加えた。反応液をさらに2日間攪拌し、次いで3N NaOH (50mL) でクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した (2×50mL)。有機相をブライン (50mL) で洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄)。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (10%EtOAc/ヘキサン、次いで20%EtOAc/ヘキサン) で処理した。サンプルをさらなるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (7.5~15%EtOAc/ヘキサン) で処理して粘稠な油 (0.41g、19%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.08 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.73-3.72 (m, 6H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 345, 343 (M+Na, 4), 322, 320 (MH⁺, 3), 267, 265 (100)。

30

【0406】

tert-ブチル3-(7-プロモ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート :

tert-ブチル3-(2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.41g、1.302mmol) のDMF (5mL) 中の溶液を0℃に冷却し、DMF (5mL) 中のN-プロモスクシンイミド (0.17g、0.977mmol) を滴状で用いて15分間処理した。反応液を0℃に保ち、1時間この温度で攪拌した。この時点で、DMF (1mL) 中のN-プロモスクシンイミド (0.023g、0.130mmol) を滴状で反応液に加え、これを次いで1時間0℃にて攪拌した。溶液を再びDMF (1mL) 中のN-プロモスクシンイミド (0.023g、0.130mmol) で処理し、1時間0℃にて攪拌した。溶液を水 (100mL) で希釈し、EtOAc (2×100mL) で抽出した。水相を1回EtOAc (50mL) で洗浄した。有機溶液を組合わせて、水 (100mL) およびブライン (50mL) で洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄)。粗材料をシリカパッドを通して濾過し (20%EtOAc/ヘキサン)、濃縮して透明な油 (0.47g、90%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m,

40

50

1H), 3.71-3.23 (m, 6H), 3.03-3.04 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 423, 421 (M+Na, 8), 401, 399 (MH⁺, 2), 343, 345 (100).

【0407】

tert-ブチル3-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート: THF (3mL) 中のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.056g、0.062mmol) をヘキサン (0.748mL、0.247mmol) 中のトリ-tert-ブチルホスフィン10%wtで処理し、アルゴン雰囲気下で10分間激しく攪拌した。THF (9mL) 中のtert-ブチル3-(7-ブromo-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.49g、1.233mmol) およびTHF (3.70mL、3.70mmol) 中の1M LiHMDSを混合物に加えた。反応液をシールし、予熱した油浴内に置いて、100℃にて還流した。溶液を室温に冷却し、THF (8mL) 中の1M TBAFで処理し、40分間攪拌した。混合物を濃縮し、1N NaOH (50mL) で処理した。混合物を分液漏斗に移し、水 (50mL) で希釈し、そしてEtOAcで抽出した (2×50mL)。有機相をブラインで洗浄し (50mL)、そして乾燥した (Na₂SO₄)。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (25~70% EtOAc/ヘキサン) で処理した。採集した画分を濃縮して透明な褐色の油 (0.34g、83%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.07 (m, 6H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 338, 336 (MH⁺, 40), 282, 280 (100)。

10

【0408】

tert-ブチル3-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート: メチルチオフェン-2-カルボキシミドアミドヨウ化水素塩 (0.53g、1.874mmol) をtert-ブチル3-(7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.31g、0.937mmol) のEtOH (20mL) 中の混合物に加えた。混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) でクエンチした。溶液を次いで分液漏斗に移し、水 (50mL) で希釈し、そしてCH₂Cl₂ (2×50mL) で抽出した。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (50-90% EtOAc/ヘキサン) で処理した。濃縮した画分は黄色の油 (0.29g、69%) を与えた。¹H NMR (CDCl₃) 7.41 (dd, J = 0.9, 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.9, 4.9 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.68-6.66 (m, 1H), 4.84 (brs, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.74-3.22 (m, 6H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 447, 445 (MH⁺, 100)。

20

30

【0409】

N-(4-(ピロリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド: tert-ブチル3-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.24g、0.554mmol) のMeOH (5mL) 中の溶液を1N HCl溶液 (9.98mL、9.98mmol) で室温にて処理した。得られる混合物を30分間還流し、そして室温に戻した。混合物を濾過し、1N NaOH (10mL) でクエンチした。混合物を水 (50mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2×50mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し (50mL)、そして乾燥した (Na₂SO₄)。粗材料をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (5~20% 2M NH₃ MeOH/CH₂Cl₂) で処理した。採集した画分は化合物30を黄色の泡状物 (0.15g、79%) として与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 0.9, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.9, 4.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.52-6.49 (m, 2H), 6.31 (brs, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 347, 345 (MH⁺, 72), 278, 276 (100)。

40

【0410】

N-(4-(ピロリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩: MeOH (3mL) 中のN-(4-(ピロリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.1264g、0.367mmol) を、エーテル (1.835mL、1.835mmol) 中の1M HClで処理した。混合物

50

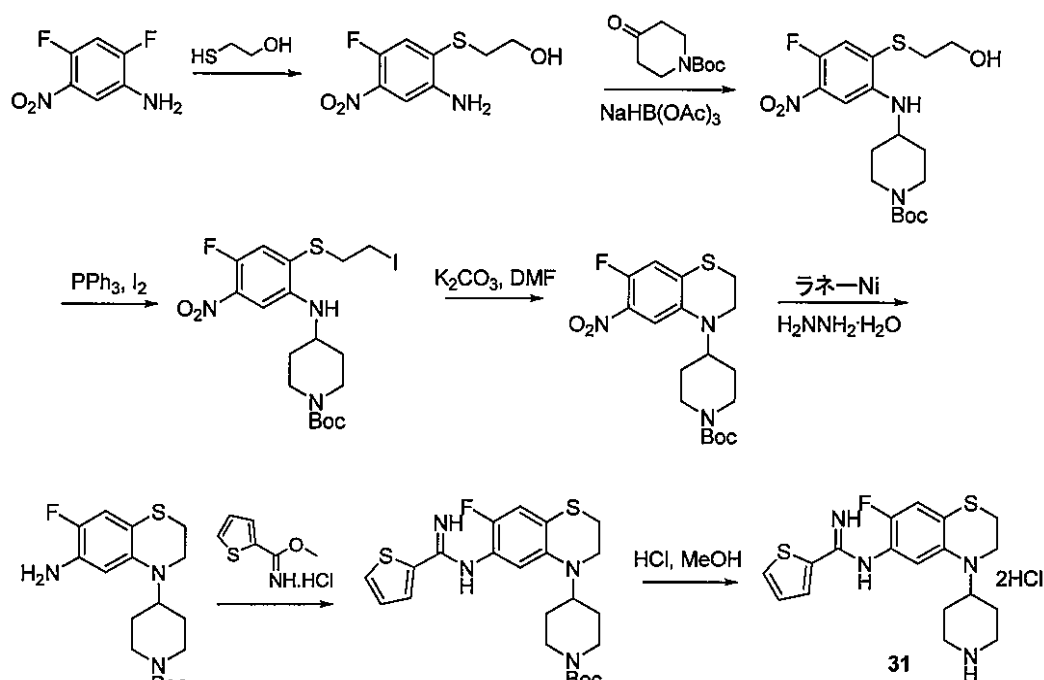
を室温にて5分間攪拌し、濃縮して淡黄色の固体 (0.16g、定量) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 9.83 (brs, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.57 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 5H), 3.16-3.05 (m, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 347, 345 (MH⁺, フリー塩基、61)、278, 276 (100); HRMS (C₁₇H₂₁N₄S₂, MH⁺, フリー塩基): 計算値: 345.1202、測定値: 345.1195; HPLC純度: 99% (面積による)。

【実施例 3 1】

【0 4 1 1】

N-(7-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(31)の合成

【化 4 6】



【0 4 1 2】

2-(2-アミノ-5-フルオロ-4-ニトロフェニルチオ)エタノール: 2,4-ジフルオロ-5-ニトロアニリン (100mg、0.574mmol) および炭酸カリウム (159mg、1.149mmol) のDMF (1mL) 中の攪拌懸濁液に、2-メルカプトエタノール (0.081mL、1.149mmol) を加えた。得られる混合物を室温にて2時間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィで処理して主要生成物を得た。酢酸エチルを次いで溶出液として用いて微量の生成物を得た。主要生成物は所望の生成物 (112 mg、84%) であることを確認した。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 233 (MH⁺, 100), 215 (14), 187 (100), 129 (65)。

【0 4 1 3】

tert-ブチル4-(4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート: 2-(2-アミノ-5-フルオロ-4-ニトロフェニルチオ)エタノール (434mg、1.869mmol) およびtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (372mg、1.869mmol) のジクロロエタン (10mL) および酢酸 (0.321mL、5.61mmol) 中の攪拌溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (594mg、2.80mmol) を加えた。得られる混合物を室温にて攪拌した。1時間後、追加のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (372mg、1.869mmol) を加え、次いで追加のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (594mg、2.80mmol) を加えた。さらに3時間後、さらなるtert-ブチル4-オキソ

10

20

30

40

50

ピペリジン-1-カルボキシレート (372mg、1.869mmol) を加え、次いでさらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (594mg、2.80mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌した。混合物を次いで1N NaOH (10mL)、水 (20mL)、および飽和炭酸ナトリウム (20mL) でクエンチした。有機生成物を次いでジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。組合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでシリカゲルのクロマトグラフィで1:3 酢酸エチル:ヘキサンを用いて処理し、所望の生成物 (710mg、91%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 5H), 2.99-2.83 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.45-1.18 (m, 11H); ESI-MS (m/z, %): 360 (100), 128 (30)。

10

【0414】

tert-ブチル4-(4-フルオロ-2-(2-ヨードエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート: トリフェニルホスフィン (668mg、2.55mmol) およびイミダゾール (0.693mL、5.09mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 中の0 に冷却した攪拌溶液に、ヨウ素 (732mg、2.88mmol) を加えた。得られる混合物を0 にて5分間攪拌した。この混合物に次いで、tert-ブチル4-(4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (705mg、1.697mmol) をテトラヒドロフラン (5mL) 中の溶液として加え、得られる混合物を室温にて20分間攪拌した。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸ナトリウム、水、飽和チオ硫酸ナトリウム、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:9 酢酸エチル:ヘキサン) で処理して所望の生成物 (398mg、44.6%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 11H); ESI-MS (m/z, %): 470 (100), 426 (81)。

20

【0415】

tert-ブチル4-(7-フルオロ-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル4-(4-フルオロ-2-(2-ヨードエチルチオ)-5-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (394mg、0.750mmol) のDMF (5mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (207mg、1.500mmol) を加え、得られる混合物を60 にて2時間攪拌し、次いで90 にて一晩攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム (3×)、水、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでクロマトグラフィ (1:9 酢酸エチル:ヘキサン) で処理して所望の生成物 (193mg、64.7%) を赤色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 420 (MNa⁺, 52), 398 (MH⁺, 35), 342 (100), 298 (64)。

30

【0416】

tert-ブチル4-(6-アミノ-7-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル4-(7-フルオロ-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (190mg、0.478mmol) のテトラヒドロフラン (3.00mL) 中の攪拌溶液に、ラネーニッケル (28.1mg、0.478mmol) をメタノール (3 mL) 中の懸濁液として加えた。この混合物に次いでヒドラジン水和物 (0.233mL、4.78mmol) を加え、得られる混合物を60 にて8分間攪拌した。この間に、反応混合物は淡赤色に転じた。混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム (2×)、水 (2×)、およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して赤色の油を得た (172mg、98%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.61 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.40 (m, 9

40

50

H); ESI-MS (m/z, %): 368 (MH⁺, 25), 312 (100)。

【 0 4 1 7 】

tert-ブチル4-(7-フルオロ-6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル4-(6-アミノ-7-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (168mg、0.457mmol) のエタノール (5mL) およびトリエチルアミン (0.643mL、4.57mmol) 中の攪拌溶液に、メチルチオフェン-2-カルバイミデート塩酸塩 (325mg、1.829mmol) を加えた。得られる混合物を65 °Cにて週末にわたって攪拌した。その混合物を次いで室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてクロマトグラフィ (1:9 酢酸エチル:ヘキサン) で処理して黄色の油 (18mg、8.26%) を得た。¹H NMR (MeOD-d₄) 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 477 (MH⁺, 100)。

10

【 0 4 1 8 】

N-(7-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩: tert-ブチル4-(7-フルオロ-6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (16mg、0.034mmol) のメタノール (1mL) 中の攪拌溶液に、1滴の濃塩酸を加えた。得られる混合物を70 °Cにて1時間加熱した。その混合物を次いで室温に冷却し、ジエチルエーテル (4mL) で希釈した。得られる蒼白色の沈降物を真空濾過を介して採集し、所望の二塩酸塩生成物31 (8mg、53.0%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.35 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 2H), 8.25-8.10 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H); ¹H NMR (DMSO-d₆ + D₂O) 8.16-8.09 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 377 (MH⁺、フリー塩基、50)、294 (100); ESI-HRMS (C₁₈H₂₂N₄FS₂、MH⁺、フリー塩基)、計算値: 377.1264、測定値: 377.1263。

20

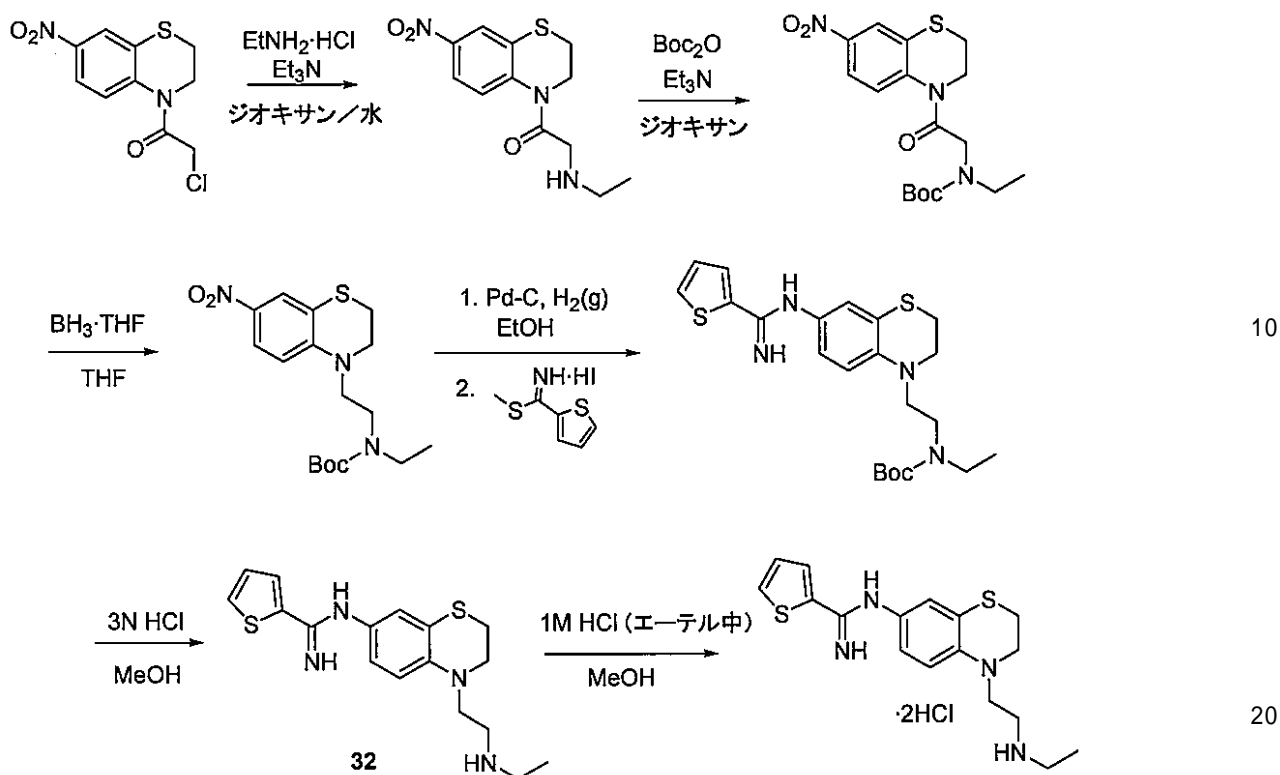
30

【実施例 3 2】

【 0 4 1 9 】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(32)の合成

【化47】



【0420】

2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン :

実施例18に報じた手順に従って調製した。

【0421】

2-(エチルアミノ)-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン :

2-クロロ-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (1.5g、5.50mmol) のジオキサン (15mL) およびトリエチルアミン (1.533mL、11.00mmol) 中の溶液を、エタンアミン塩酸塩 (2.243g、27.5mmol) の水溶液 (7.5mL) で処理した。反応液を室温にて一晩 (16時間) 攪拌した。この時点で、反応混合物を水 (50mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×30mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1:1 酢酸エチル:ヘキサン、次いで5:95 (MeOH中の2M NH₃):CH₂Cl₂) で処理して褐色の固体 (0.56g、36.2%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 282 (MH⁺, 100%)

【0422】

tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキシエチル)カルバメート :

2-(エチルアミノ)-1-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エタノン (0.56g、1.991mmol) の無水ジオキサン (10mL) およびトリエチルアミン (0.555mL、3.98mmol) 中の溶液を、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.478g、2.190mmol) で処理し、室温にて半時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50mL) で希釈し、水 (50mL) およびブライン (3×15mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して褐色のシロップ (0.803g、100%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.13-8.11 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H), 1.38, 1.29 (2 x s, 9H), 1.05-1.02 (m, 3H); ESI-MS (m/z, %): 404 (M+Na, 42%), 382 (MH⁺, 17%), 282 (100%)

【0423】

tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート :

tert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)-2-オキソエチル)カルバメート (0.8g、2.097mmol) の無水テトラヒドロフラン (5mL) 中の溶液をボラン-THF錯体 (THF中の1M ; 6.29mL、6.29mmol) で処理し、室温にて3時間攪拌した。反応液をメタノール (10mL) を滴状で用いてクエンチし、次いで濃縮した。粗残留物をメタノール (25mL) で希釈し、10分間還流した。混合物を次いで濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィ (1 : 9 ~ 3 : 7 EtOAc:CH₂Cl₂) で処理して黄色シロップ (0.493g、64%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.85-7.78 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.37- 3.33 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 1.35 and 1.30 (2 × brs, 9H), 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %) : 390 (M+Na, 67%), 368 (MH⁺, 17%), 312 (83%), 268 (100%).

【0424】

tert-ブチルエチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート :

パラジウム-炭素 (10%wt ; 0.142g、0.133mmol)、およびtert-ブチルエチル(2-(7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (0.49g、1.333mmol) の乾燥エタノール (15mL) 中の懸濁液を水素ガス (風船圧) 下で3時間攪拌した。反応液を次いでアルゴン雰囲気下に置き、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩 (0.761g、2.67mmol) を加え、混合物を室温にて一晩 (16時間) 攪拌した。その混合物をセライト上に注ぎ、そのセライトをメタノールで漱いだ。濾液を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィ (1 : 1 EtOAc:ヘキサン、次いで5 : 95 (MeOH中の2MNH₃) : CH₂Cl₂) で処理して固体 (0.4g、67.2%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 (brd, J = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 2H), 6.31 (brs, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.36-3.31 (overlap with 溶媒 peak m, 4H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %) : 447 (MH⁺, 100%).

【0425】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド :

tert-ブチルエチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-イル)エチル)カルバメート (0.4g、0.896mmol) のメタノール (10mL) 中の溶液を3NHCl (3.88mL、11.64mmol) で処理し、還流にて1.5時間攪拌した。混合物を室温にて冷却し、水 (20mL) で希釈し、1N NaOHで塩基性化した。生成物をジクロロメタン (2 × 25mL) 中に抽出した。組合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。粗材料をシリカゲルのクロマトグラフィ (5 : 95 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂) で処理して黄色固体 (0.142g、45.8%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 (dd, J = 0.9, 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (brs, 2H), 3.55 -3.51 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %) : 347 (MH⁺, 75%), 276 (100%); HPLC 純度: 99.5% (面積による)。

【0426】

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩 :

N-(4-(2-(エチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.142g、0.410mmol) の乾燥メタノール (5mL) 中の溶液を塩酸 (エーテル中の1M ; 2.049mL、2.049mmol) で処理し、室温にて1時間攪拌した。反応液を次いで濃縮して黄色固体を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.22 (brs, 1H) 9.68 (brs, 1H), 9.32 (brs, 2H), 8.69 (brs, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.36 (pseudo t, J

10

20

30

40

50

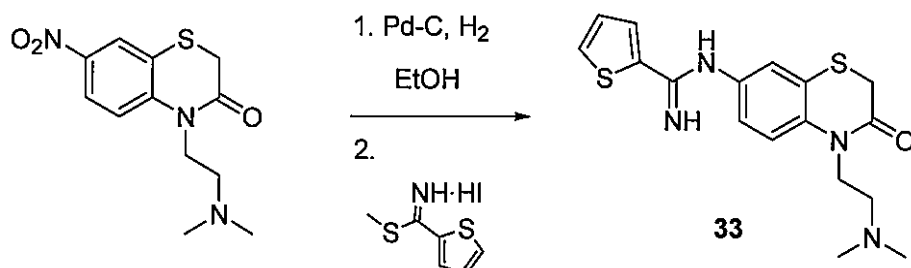
= 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 3.70-3.60 (overlap with 溶媒 peak, m, 4H), 3.12-3.02 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【実施例 3 3】

【0 4 2 7】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (33) の合成

【化 4 8】



10

【0 4 2 8】

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン：実施例8に報じた手順に従って調製した。

【0 4 2 9】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド：4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン (0.3g, 1.066mmol) およびパラジウム-炭素 (10% wt, 0.113g, 0.107mmol) の乾燥エタノール (10mL) 中の懸濁液を水素雰囲気 (風船圧) 下で2時間攪拌した。混合物をセライトのパッド上を通過させ、セライトをエタノールで洗いだ。濾液をメチルチオフェン-2-カルボキシミドチオエートヨウ化水素塩 (0.608g, 2.133mmol) で処理し、この反応混合物を室温にて3日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をジクロロメタン (50mL) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (25mL) の間で、半時間攪拌しながら、分配した。混合物を次いで分液漏斗に移し、水層を取り除いた。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (2.5 : 97.5 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂、次いで5 : 95 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂、次いで7.5 : 92.5 (MeOH中の2M NH₃) : CH₂Cl₂) で処理して黄色固体 (0.117g, 30.4%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.75 (brd, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 0.9, 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.85 (brd, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.00 (t, 6.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.41 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)。

20

30

【実施例 3 4】

【0 4 3 0】

nNOS (ヒト)、eNOS (ヒト) および iNOS (ヒト) 酵素アッセイ

ヒト iNOS アッセイを本明細書に記載した2つのプロトコルのどちらか1つにより行なった：

40

プロトコル1：

組換えヒト誘導型NOS (iNOS) は、バキュロウイルスに感染したSf9細胞 (ALEXIS) において産生した。放射測定法において、NOシンターゼ活性を、[³H]L-アルギニンから[³H]L-シトルリンへの変換を測定することによって決定した。iNOSを測定するために、10 μLの酵素を、1mM CaCl₂、1mM EDTA、1mM ジチオスレイトール、1 μM FMN、1 μM FAD、10 μM テトラヒドロピオプテリン、120 μM NADPH、および100nM CaMを含有する100 μLの100mM HEPES、pH=7.4に加えた。

【0 4 3 1】

酵素阻害を測定するために、被検物質の15 μL溶液を酵素アッセイ溶液に加え、室温で15分のプレインキュベーション時間をとった。0.25 μCi [³H]アルギニン/mLおよび24 μM L

50

-アルギニンを含む20 μ L L-アルギニンを加えることによって反応を開始させた。反応混合物の総容量は、全てのウェルにおいて150 μ Lであった。反応は37 $^{\circ}$ Cで45分間行った。20 μ Lの100mM HEPES、3mM EGTA、3mM EDTAを含む氷冷緩衝液 (pH=5.5) を加えることによって反応を停止させた。[3 H]L-シトルリンをDOWEX (イオン交換樹脂DOWEX 50WX 8-400、SIGMA) によって分離し、遠心機で12,000gにて10分間スピンすることによりDOWEXを除去した。上清のアリコート (70 μ L) を100 μ Lのシンチレーション液に加え、そのサンプルを液体シンチレーションカウンター (1450 Microbeta Jet、Wallac) 中でカウントした。特異的NOS活性を、試験溶液から回収される活性と、240mMの阻害剤L-NMMAを含む対照サンプルにおいて観察されたものとの間の差異として報じた。全てのアッセイは、少なくとも2連で行った。標準偏差は10%以下である。これらの結果は、nNOS阻害についての本発明の化合物の選択性を示す。本発明の例示の化合物についての結果を表3に示す。

10

【 0 4 3 2 】

プロトコル2:試薬と材料:

酵素：一酸化窒素シンターゼ (誘導型、ヒト組換え) iNOS II、カタログ番号 ALX-201-060、Axxora LLC、CA 92121、USA ;

L-NMMA : N^G-モノメチル-L-アルギニン二塩酸塩、カタログ番号M7033、Sigma Aldrich ;

反応バッファー : 50mM トリス-HCl (pH 7.4)、カタログ番号93313、Sigma-AldrichCo.、

St.Louis、MO ; 6 μ M テトラヒドロピオプテリン二塩酸塩 (BH₄)、カタログ番号T4425、Sigma ;

2 μ M フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD)、カタログ番号 F6625、Sigma ; 2 μ M

20

フラビンアデニンモノヌクレオチド (FMN)、カタログ番号 F8399、Sigma ;

停止バッファー : 50mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (pH5.5)、H7523、Sigma ; および

5mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、カタログ番号 EDS、Sigma ;

NADPH : 10mM トリス-HCl (pH7.4) 中に調製した12mM、カタログ番号 N7505、Sigma ;

カルモジュリン : 1mM、カタログ番号 P2277、Sigma ;

[3 H]-L-アルギニン : 1 μ Ci/反応、40-70 Ci/mmol、カタログ番号 TRK-698、Amersham Bio sciences ;

L-アルギニン : 2.5 μ M (最終アッセイ濃度)、カタログ番号 A5131、Sigma ;

平衡化した樹脂 : HEPESバッファー (pH5.5) 中のAG-50WX8樹脂、カタログ番号1421441、B

30

io-Rad Laboratories Ltd. ;

スピncップ : カタログ番号 C8163、Fisher Scientific ;

Microbeta : Wallac Microbeta Trilux、Perkin Elmer ;

液シンチレーション液 : Optiphase Supermix、カタログ番号 1200-439、Perkin Elmer ;

インキュベーター : Lab-Line Enviro Shaker ;

【 0 4 3 3 】

手順 :

研究の日に、各化合物の一次ストック溶液を蒸留水で6mMの最終濃度となるように調製した。IC₅₀値を決定するために、11種の試験化合物濃度を3倍連続希釈液として調製した。試験化合物はiNOSアッセイにおいて1000 μ M ~ 0.0169 μ Mの濃度で試験した。試験化合物または阻害剤のピヒクル (蒸留水) をブランク対照として用いた。非特異的活性については、100 μ M L-NMMAを対照として平行して試験した。

40

【 0 4 3 4 】

全てのインキュベーションは2連で実施した。

【 0 4 3 5 】

反応混合物は氷上で、次の成分を1.0mLの96-ウェルポリプロピレンプレートの適当なウェルに加えることにより調製した :

10 μ Lの試験化合物、参照阻害剤、または対照 (ピヒクルまたはL-NMMA) 溶液 ;

25 μ Lの反応バッファー (50mM トリス-HCl、6 μ M BH₄、2 μ M FMN、2 μ M FAD) ;

50

5 μ Lの10mM NADPH溶液；
 5 μ Lの蒸留水；
 5 μ Lの1 μ M カルモジュリン；および
 5 μ Lの0.0024 μ g/ μ L iNOS。

【0436】

反応混合物を室温にて15分間インキュベートした。このプレインキュベーションの後、5 μ Lの基質L-アルギニン（1 μ Ciの[³H]-L-アルギニン + 30 μ Mの無標識L-アルギニン）を反応混合物に加えることにより、反応を開始させた。総反応体積は60 μ Lであった。反応混合物を含有するアッセイプレートにシールし、37 $^{\circ}$ Cにて30分間インキュベートした。このインキュベーションの終了時に、400 μ Lの氷冷停止バッファ（停止バッファ中のEDTAは利用しうるカルシウムの全てをキレート化する）を各ウエルに加えて反応を停止する。100 μ Lの平衡化した樹脂（pH5.5）をそれぞれのアッセイウエルに加えた。反応サンプルをボルテックス攪拌し、スピんカップへ移し、その後、これらを13,000rpmにて30秒間遠心分離した。スピんカップをホルダーから取外し、20 μ L溶出液（無結合のL-シトルリンを含有する）を96ウエル液シンチレーションプレートの適当なウエルに加えた。175 μ Lのシンチレーション液も各ウエルに加えた。

10

【0437】

プレートをシールし、放射能をMicrobeta 液シンチレーションカウンターを用いて定量した。

【0438】

データをS字形の用量-応答（可変スロープ）曲線を用いて解析し、試験化合物のIC₅₀値を決定した。

20

【0439】

$Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{ヒル} \cdot \text{スロープ}))}$ 。

【0440】

Xは試験化合物または阻害剤濃度の対数値である。

【0441】

YはL-シトルリン形成の量（pmol）である。

【0442】

ボトムは最低のY値を意味し、トップは最高のY値を意味する。

30

【0443】

これは、「4パラメーターのロジスティック式」と同じである。

【0444】

スロープ因子（ヒル・スロープとも呼ばれる）は曲線の勾配の険しさを記載する。質量作用の法則に従う標準競合結合曲線は-1.0のスロープを有する。もしスロープがより浅ければ、スロープ因子は負の分率であろう（例えば、-0.85または-0.60）。

【0445】

ヒトnNOSおよびeNOSプロトコル：

試薬と材料

酵素：一酸化窒素シンターゼ（神経細胞、ヒト組換え）nNOS I、カタログ番号 ALX-201-068、Axxora LLC、CA 92121、USA；

40

一酸化窒素シンターゼ（内皮、ヒト組換え）eNOS III、カタログ番号 ALX-201-070、Axxora LLC；

L-NMMA：N^G-モノメチル-L-アルギニン 1/04/05、カタログ番号 A17933、Novabiochem；

L-NAME：N^G-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル、カタログ番号 N5751、Aldrich；

2X反応バッファ：50mM トリス-HCl（pH7.4）、カタログ番号93313、Sigma-Aldrich Co.

、St. Louis、MO；6 μ M テトラヒドロピオプテリン（BH₄）、カタログ番号 T4425、Sigma

；2 μ M フラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）、カタログ番号 F6625、Sigma；2 μ M フラビンアデニンモノヌクレオチド（FMN）、カタログ番号 F8399、Sigma；

停止バッファ：50mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPE

50

S) (pH 5.5)、H7523、Sigma、および5mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、カタログ番号 EDS、Sigma ;
 NADPH : 試験日に新しく調製した10 mM、カタログ番号N7505、Sigma ;
 塩化カルシウム : 6mM、カタログ番号 21107、Sigma ;
 カルモジュリン : 1mM、カタログ番号 P2277、Sigma ;
 $[^3\text{H}]$ -L-アルギニン : 1 μCi /反応、40-70 Ci/mmol、カタログ番号 TRK-698、Amersham Bio sciences ;
 L-アルギニン : 2.5 μM (最終アッセイ濃度)、カタログ番号 A5131、Sigma ;
 平衡化した樹脂 : HEPESバッファー (pH5.5) 中のAG-50WX8樹脂、カタログ番号1421441、Bio-Rad Laboratories Ltd. ;
 スピンカップとホルダー : カタログ番号 C8163、Fisher Scientific ;
 液シンチレーションカウンター : Tri-Carb 2000CA/LL、Canberra Packard Canada ;
 液シンチレーション液 : カタログ番号6012239、Ultima Gold、Perkin-Elmer Life および Analytical Sciences、MA ;
 CO_2 インキュベーター : Lab-Line Enviro Shaker ;
 微量遠心分離機 : Mikro 20 ;
 ボルテックスミキサー : Mini Vortex mixer、IKA。

【 0 4 4 6 】

ヒトnNOSおよびeNOSについての手順

試験化合物の6mMの濃度の一次ストック溶液を2~5mg粉末から調製した。各試験化合物の一次ストック溶液は、研究の日に蒸留水で新しく調製し、6mMの最終濃度となるようにした。IC₅₀値を決定するために、12種の試験化合物濃度を3倍連続希釈液として調製した。使用した試験化合物の濃度範囲は、nNOSについて0.001~300 μM 、およびeNOSについて0.003~1000 μM であった。試験化合物または阻害剤のピヒクルをブランク対照として用いた。非特異的活性用には100 μM NMMAを用いた。L-NAMEのIC₅₀濃度を用いる試験は対照と平行して実施した。

【 0 4 4 7 】

全てのインキュベーションは2連で実施した。

【 0 4 4 8 】

反応混合物は、氷上で次の成分をマイクロピペットを用いてポリプロピレン微量遠心分離チューブに加えることによって調製した :

10 μL の試験化合物、阻害剤または対照 (ピヒクルまたはL-NMMA) 溶液 ;
 25 μL の反応バッファー { 25mM トリス-HCl、0.6 μM MBH₄、0.2 μM MFMN、0.2 μM MFAD } ;
 5 μL の10mM NADPH溶液 { 1mM } (10mM トリス-HCl (pH7.4) で新しく調製した) ;
 5 μL の6mM CaCl₂ { 600 μM } ;
 5 μL の1mM カルモジュリン { 100 μM } ; および
 5 μL の0.02 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ nNOSまたは0.12 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ eNOS。

【 0 4 4 9 】

以上の反応混合物を室温にて15分間プレインキュベートした。

【 0 4 5 0 】

基質 (5mL中に1 μCi $[^3\text{H}]$ -L-アルギニン + 2.5 μM 無標識L-アルギニンを含有する) を反応混合物に加えることにより、反応を開始させた。総反応体積は60 μL である。

【 0 4 5 1 】

反応液をボルテックスミキサーで混合し、上記反応混合物を37 $^\circ\text{C}$ にてインキュベーター中で30分間インキュベートした。

【 0 4 5 2 】

インキュベーション期間の終わりに、反応を停止するために400 μL の氷冷停止バッファーを加えた。

【 0 4 5 3 】

反応液を次いでボルテックスミキサーを用いて混合し、反応サンプルをスピンカップに

10

20

30

40

50

移し、これを微量遠心分離機を用いて遠心分離した。13,000rpmにて30秒間、室温にて遠心分離した。

【0454】

スピncップをホルダーから取外し、450 μ Lの溶出液（無結合のL-シトルリンを含有する）をシンチレーションバイアルに移した。3mLのシンチレーション液を加え、放射能を液シンチレーションカウンターで定量した。

【0455】

データを、S字形の用量-応答（可変スロープ）曲線を用いて解析して試験化合物の IC_{50} 値を決定した。

【0456】

$Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{ヒルスロープ}))}$

Xは試験化合物または阻害剤濃度の対数値である。

【0457】

YはL-シトルリン形成（pmol）の量である。

【0458】

ボトムは最低のY値を意味し、トップは最高のY値を意味する。

【0459】

これは「4パラメーターのロジスティック式」と同じである。

【0460】

スロープ因子（ヒルスロープとも呼ばれる）は曲線の勾配の険しさを示す。質量作用の法則に従う標準競合結合曲線は-1.0のスロープを有する。もしスロープが浅ければ、スロープ因子は負の分率であろう（例えば、-0.85または-0.60）。本発明の例示の化合物の結果を表3に示した。

10

20

【表 3】

化合物(1)～(33)による、ヒト NOS の選択的阻害

化合物	ヒト nNOS IC50, μ M	ヒト eNOS IC50, μ M	ヒト iNOS IC50, μ M	選択性 eNOS/nNOS
1	2.08	87.2	>100	41.9
2	0.43	10.9	10.6	25.3
3	0.85	13.8	1.5	16.2
4	0.41	25.1	2.7	61.2
5	1.84	47	>100	25.5
6	0.2	41.7	10.9	208.5
7	1.06	10.4	>100	9.8
8	0.06	33.5	70.6	531
9	0.20	36.5	7.25	182.5
10	0.08	3.82	3.74	47.7
11	0.24	24.4	117	101.6
12	0.12	19.1	NA	159.1
13	0.19	9.92	NA	52.2
14	0.14	11.5	NA	82.1
15	0.15	20.1	NA	134
16	0.034	7.0	NA	205
17	1.16	10.9	241	9.3
18	0.66	12.6	NA	19
19	0.14	94.7	NA	676
20	0.16	46.4	NA	290
21	0.14	10.0	49.6	71.4
22	0.014	12.1	NA	864
23	0.028	18.6	NA	664
24	0.05	4.45	82.3	89
25	0.20	18.1	43.6	90.5
26	0.15	8.48	60.1	56.5
27	0.13	34.9	66.5	268.4
28	0.08	8.58	NA	107.2
29	0.11	43.6	NA	396
30	NA	NA	NA	NA
31	NA	NA	NA	NA
32	NA	NA	NA	NA
33	NA	NA	NA	NA
NA = データが利用できない				

【実施例 35】

【0461】

神経因性疼痛状態を予測するモデルにおける効力

慢性狭窄傷害を含む神経傷害に関わるいくつかの神経因性疼痛の動物モデルが記載されており、これらとしては、CCIまたはBennettモデル（例えば、Bennett and Xie, Pain, 33: 87-107, 1988; Vissers et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 84: 479-486, 2006を参照）、脊髄神経結紮（SNLまたはChungモデル；例えば、Kimら Neurosci. Lett. 199: 158-60, 1995を参照）、およびSeltzerモデル（Seltzer et al. Pain 43: 205-18, 1990）

10

20

30

40

50

が挙げられる。これらのモデルは、薬物間でヒトにおける実証された活性とこれらのモデルの薬理学的活性について良い相関を示す (Kontinen and Meert, In: Dostrovsky J., Carr D.B., Kotzenburg M., editors. 10th World Congress on Pain, 2003, 24. San Diego, California: IASP Press, 489-98)。概して、これらの動物モデルは行動応答、例えば、機械的閾値の低下、機械的痛覚過敏、化学機能亢進、温熱痛覚過敏および冷感アロディニアに変化を示す (Dowdell et al. Pharmacol. Biochem. Behavior 80: 93-108, 2005)。

【0462】

神経因性疼痛の治療のための本発明の化合物の効力を、抗痛覚過敏作用および抗アロディニア活性を予測する標準的な動物モデルを使用して評価した。

10

【0463】

(a) 傷害により誘発される神経因性様疼痛のChungモデル

神経因性疼痛のためのChung脊髄神経結紮SNLモデルアッセイの実験計画を、図1および2に示す。KimおよびChung (Kim and Chung, Pain 50:355-363, 1992) に記載の方法に従って、神経結紮損傷を行った。この技法は、触覚アロディニア、温熱痛覚過敏、および冒された足の保護を含む神経因性知覚異常の徴候を生じさせる。ラットをハロタンによって麻酔し、L4からS2領域に亘る脊椎を露出させた。L5およびL6脊髄神経を露出させ、注意深く単離し、DRGに対して末梢側を4-0絹縫合糸でしっかりと結紮した。恒常性の安定を確認した後、傷を縫合し、動物を個々のケージ内で回復させた。偽手術ラットを、L5/L6脊髄神経を結紮しないことを除けば同様の方法で作製した。運動障害の徴候を示したラットは安楽死させた。外科的介入に続く回復期後、ラットは、痛み刺激、および通常では無痛の刺激に対して増強された感受性を示す。

20

【0464】

刊行物に記載の手順に従って標準用量 (例えば、3mg/kg) をi.p.注射した後、化合物(8)は温熱痛覚過敏の逆転に明らかな効果がある (図3および4)。

【0465】

(b) 片頭痛のラットモデルとしての硬膜炎症

炎症性スプ (IS) または化学刺激のラットの硬膜トップへの施用は、中枢感作の発症および顔面領域ならびに動物の後足における機械的アロディニアの発現を誘発することが実証されている。これらの特性は頭痛の間に、とりわけ、治療が遅れて、中枢感作の発症が起こった時に、片頭痛でしばしばみられる特徴を模倣している (Burstein et al., Ann. Neurol. 47:614-624, 2000; Burstein et al., Brain, 123:1703-1709, 2000)。化合物(8)を片頭痛の硬膜炎症モデルにおいて先に記載の手順 (WO2007/120830またはUS-2008-0031822-A1) に従って試験した。IS投与のほぼ30分前に、校正したvon Freyフィラメントの後足への適用により触覚アロディニアを測定してベースライン足引っ込み閾値を記録した。IS投与投与のほぼ15分前に、水中の試験化合物を経口胃管栄養法 (1mL/kg) により3mg/kg経口 (p.o.) の用量で投与した。触覚アロディニアの測定値をIS投与後6時間まで1時間間隔で記録した。化合物8 (3mg/kg p.o.) の抗アロディニア効果を図5に示した。

30

【0466】

(c) 一次および二次疼痛のモデルとしてのカラゲナン誘導性炎症

40

0.1mLの3%カラゲナン懸濁液を、軽く麻酔したラットの後足の取って代わる側にs.c.注射することにより、炎症を誘導した。典型的には、顕著な炎症および浮腫が注入の3時間以内に現れた。このカラゲナンモデルは2つの成分をもつ炎症性疼痛のモデルであり：注入後直ぐ起こる第1成分は、有痛刺激 (この場合、化学物質のカラゲナン) に対する急性侵害性応答の情報を与える。また、第2の神経因性成分も存在し、これは数時間後に発生して神経因性疼痛で見られる痛覚過敏およびアロディニア成分に因る神経細胞活性の型である。多くの確証は、NOとその酵素群が脊髄レベルで炎症性痛覚過敏の中枢機構に関わること、および末梢炎症が脊髄におけるnNOS発現をアップレギュレートしかつiNOS発現を誘導しうることを示している (Guhring et al., J. Neurosci. 20:6714-6720, 2000; Wu et al., Exp. Brain Res. 118:457-465, 1998; およびWu et al., Pain 94:47-58, 2001)

50

。さらに、動物におけるiNOSノックアウト研究は、nNOSがカラゲナン炎症性疼痛の二次成分の発生と維持に必須である一方、iNOSは温熱痛覚過敏の後期に十分であるが必須でないことを示す(Tao et al., Neuroscience 120:847-854, 2003)。図6は、カラゲナン注射および化合物(8)の投与後のラットの同側の足における機械的アロディニアの逆転を示す。図7は、温熱刺激に対する足引っ込み潜伏時間により測定したi.p.投与後の化合物によるラットの同側の足における温熱痛覚過敏の逆転(後期)を示す。

【0467】

従って、nNOSおよびiNOSに活性をもつ式(1)の化合物は、片頭痛、炎症性、および神経因性型疼痛ならびに中枢神経細胞感作の成分が存在するその他の疼痛状態の両方を治療するのに有用である。

【0468】

他の実施形態

現在好ましい実施例であると考えられるものを参照して本発明を説明してきたが、本発明は開示した実施例に限定されないことを理解すべきである。それとは反対に、本発明は、添付の特許請求の精神および範囲内に含まれる様々な修正形態および同様の組合せを包含することを意図する。

【0469】

全ての公開資料、特許および特許出願は、各個別の公開資料、特許または特許出願が参照によりその全体が組み込まれることを明確に個々に示されるのと同程度に、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本出願における用語が、参照により本明細書中に組み込まれる文献において異なって定義されているのが見出された場合、本明細書において提供する定義をその用語の定義とする。

【0470】

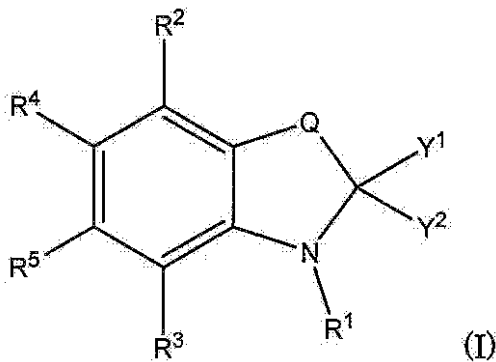
他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

いくつかの実施形態を以下に示す。

項 1

式：

【化49】



[式中、

Qは-O-(CHR⁶)₁₋₃または-S-(CHR⁶)₁₋₃-であり；

R¹およびそれぞれのR⁶は、独立して、H、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキルまたは-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}であり；

R^{1A}およびR^{1B}は、独立して、H、ヒドロキシ、ハロ、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロアリール、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、または任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルであるか、またはR^{1A}およびR^{1B}は一緒に=Oを形成し；

R^{1C}およびR^{1D}は、独立して、H、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆

10

20

30

40

50

アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄アルクシクロアルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロアリアル、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、もしくはN-保護基であるか、またはR^{1C}およびR^{1D}と一緒に任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルもしくはN-保護基を形成し；

nは整数1~6であり；

R²およびR³のそれぞれは、独立して、H、hal、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₆アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}、または(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルであり、

ここで、r2は整数0~2であり、R^{2A}は任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、任意に置換されたC₁₋₄チオアルカリール、任意に置換されたアリーロイル、任意に置換されたC₁₋₄チオアルクヘテロシクリル、または任意に置換されたアミノであり；

R⁴およびR⁵のそれぞれは独立してH、hal、(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}、または(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}であり；

ここで、Y¹およびY²はそれぞれHであるかまたはY¹およびY²と一緒に=Oであるか、またはY¹およびY²は独立してH、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、任意に置換されたC₁₋₆アルカリール、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₆チオアルコキシ、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルであり；

ここで、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうちの一つだけは(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}または(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}である]

を有する化合物またはその製薬上許容される塩またはプロドラッグ。

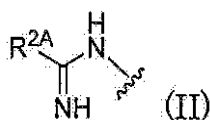
項 2

QはO-(CHR⁶)₁₋₂またはS-(CHR⁶)₁₋₂であり；R¹およびそれぞれのR⁶は、独立して、H、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₄アルカリール、任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリル、または任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルである、項 1 に記載の化合物。

項 3

R²、R³、R⁴、またはR⁵は式：

【化 5 0】

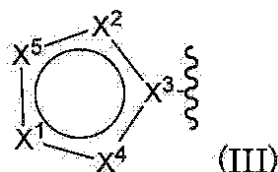


を有する、項 1 または 2 に記載の化合物。

項 4

R^{2A}は式：

【化 5 1】



を有し；かつ

X¹、X²、X⁴、およびX⁵のそれぞれは独立してO、S、NR⁷、N、またはCR⁸から選択され；

X³はNまたはCから選択され；

10

20

30

40

50

R^7 はH、任意に置換された C_{1-6} アルキルであり；

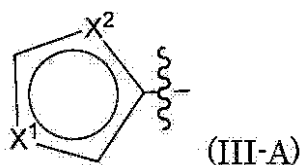
R^8 はH、hal、任意に置換された C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、または任意に置換された C_{1-6} チオアルコキシであり、

ここで、 X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 の少なくとも1つは CR^8 でない、項3に記載の化合物。

項5

R^{2A} は式：

【化52】



10

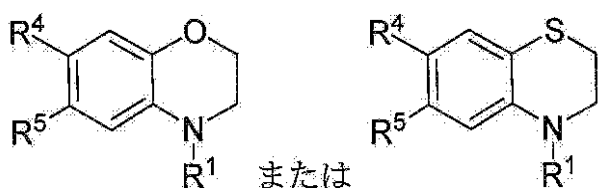
を有し；

X^1 および X^2 のそれぞれは独立してO、S、NH、N、またはCHから選択され；

ここで X^1 および X^2 の少なくとも1つはCHでない、項4に記載の化合物。

項6

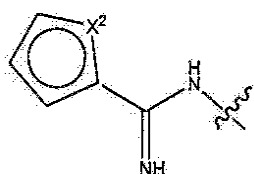
【化53】



20

から選択される構造を有し、かつここで、 R^4 および R^5 の1つは次の構造：

【化54】

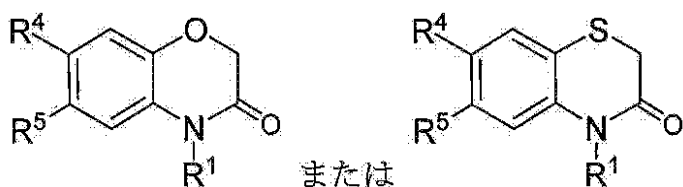


30

を有し、ここで X^2 はOまたはSである、項1に記載の化合物。

項7

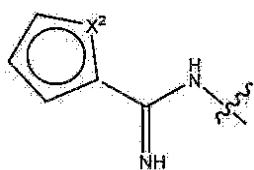
【化55】



40

から選択される構造を有し、かつここで、 R^4 および R^5 の1つは次の構造：

【化56】



を有し、ここで X^2 はOまたはSである、項1に記載の化合物。

項8

Y^1 および Y^2 はそれぞれHであり、かつQはO- CHR^6 である、項1に記載の化合物。

項9

50

Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはS-CHR⁶である、項1に記載の化合物。

項10

Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはO-CHR⁶である、項1に記載の化合物。

項11

Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはS-CHR⁶である、項1に記載の化合物。

項12

Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはO-(CHR⁶)₂である、項1に記載の化合物。

項13

Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはS-(CHR⁶)₂である、項1に記載の化合物。

項14

Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはS-(CHR⁶)₂である、項1に記載の化合物。

項15

Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはO-(CHR⁶)₂である、項1に記載の化合物。

項16

Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはO-(CHR⁶)₃である、項1に記載の化合物。

項17

Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはS-(CHR⁶)₃である、項1に記載の化合物。

項18

Y¹およびY²は一緒に=Oであり、かつQはS-(CHR⁶)₃である、項1に記載の化合物。

項19

Y¹およびY²はそれぞれHであり、かつQはO-(CHR⁶)₃である、項1に記載の化合物。

項20

R¹が任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリル、または任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルである、項1~19に記載の化合物。

項21

R¹が任意に置換されたアミノC₁₋₆アルキルである、項20に記載の化合物。

項22

R¹が任意に置換されたC₁₋₄アルクヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが5または6員の環状アミンである、項20に記載の化合物。

項23

前記環状アミンがカルボン酸、C₁₋₆エステル、またはアミドで置換されている、項26に記載の化合物。

項24

R¹が任意に置換されたC₂₋₉ヘテロシクリルである、項20に記載の化合物。

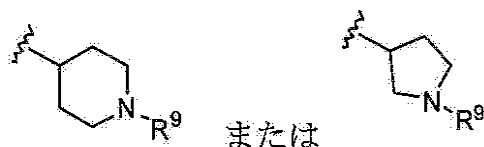
項25

前記ヘテロシクリルが任意に置換されたピロリジニルまたは任意に置換されたピペリジニルである、項24に記載の化合物。

項26

R¹が

【化57】



であり、ここでR⁹はH、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、または任意に置換されたC₁₋₄アルカリールである、項25に記載の化合物。

項27

R⁹がHである、項26に記載の化合物。

項28

10

20

30

40

50

R¹が任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキルまたは-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}である、項1および項3～19のいずれか1項に記載の化合物。

項29

R¹が-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}である、項28に記載の化合物。

項30

R^{1A}およびR^{1B}がそれぞれHであり、かつnが2または3である、項29に記載の化合物。

項31

NR^{1C}がHでありかつNR^{1D}が-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂OH、または-CH₂CO₂Hである、項29に記載の化合物。

項32

R¹が-CH₂CH₂N(CH₃)₂または-CH₂CH₂NHCH₃である、項29に記載の化合物。

項33

前記C₃-C₈シクロアルキルがアミノにより置換されている、項28に記載の化合物。

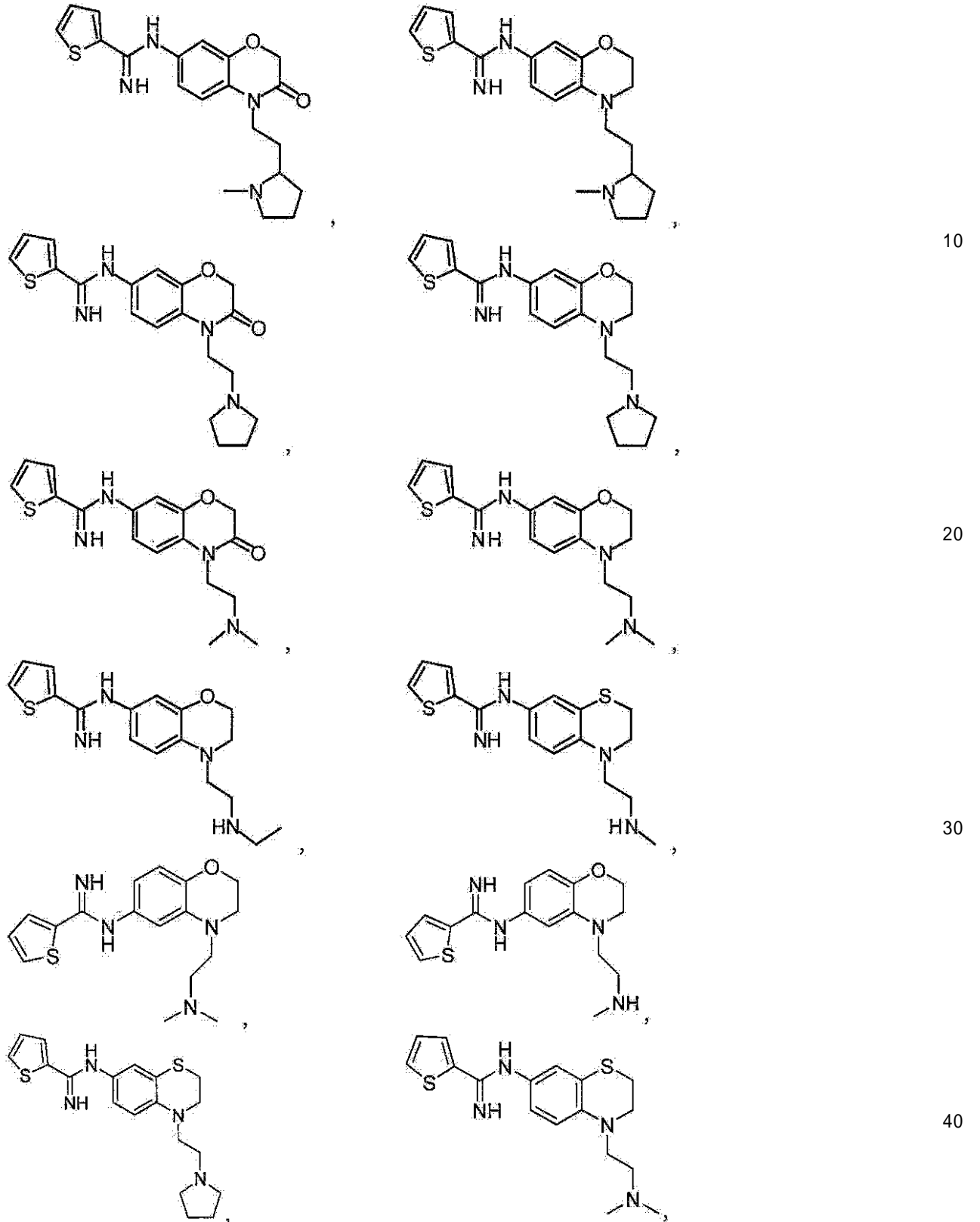
項34

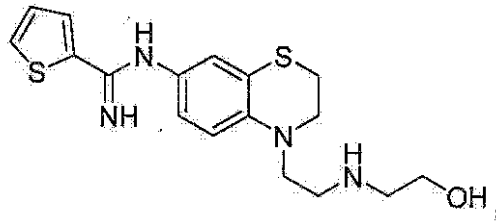
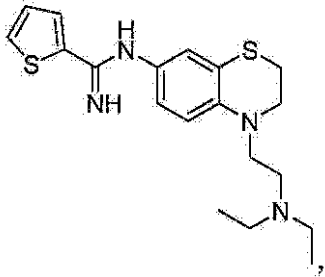
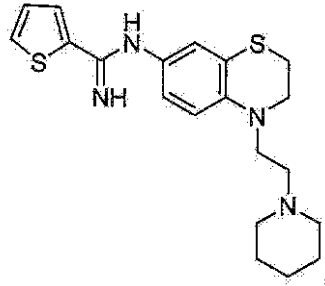
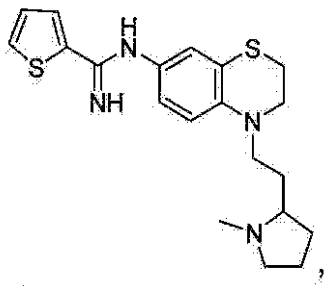
R⁴またはR⁵の1つがHまたはFである、項1～33のいずれか1項に記載の化合物。

項35

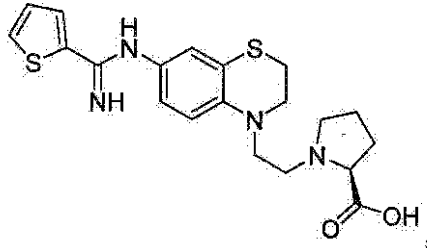
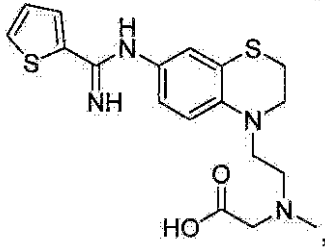
前記化合物が次の化合物：

【化 5 8】

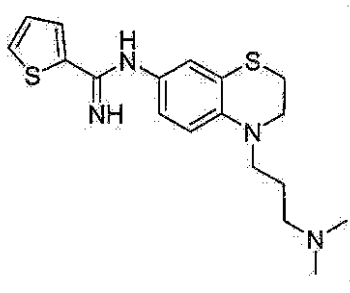
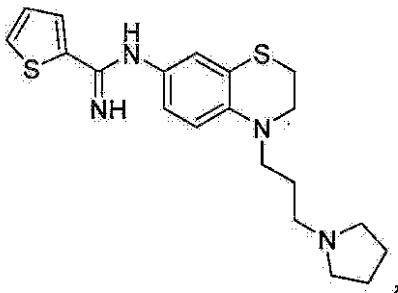
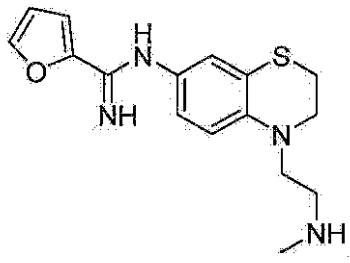
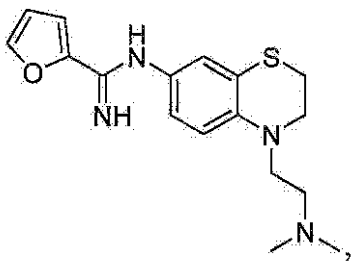




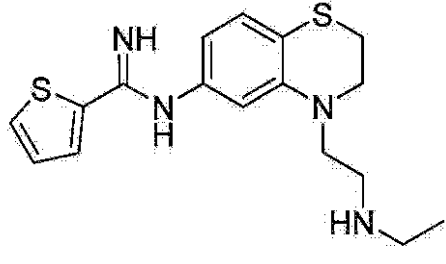
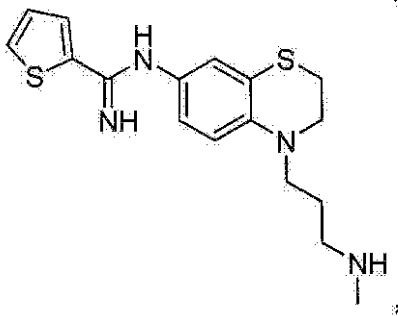
10



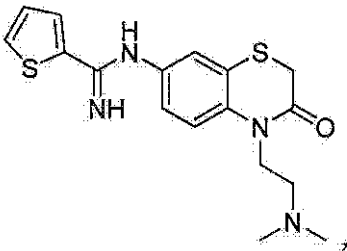
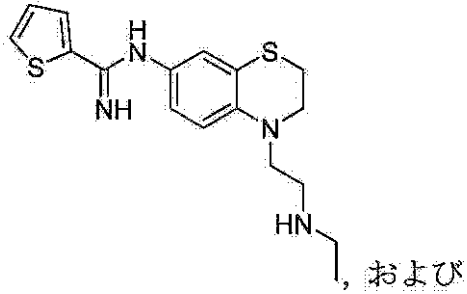
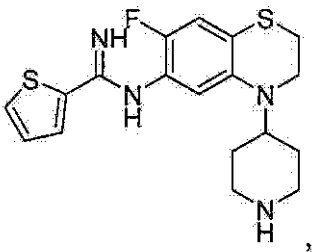
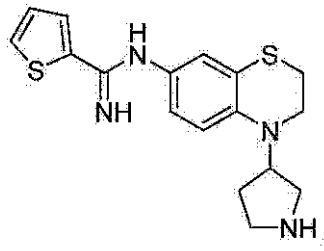
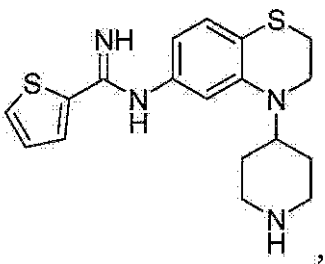
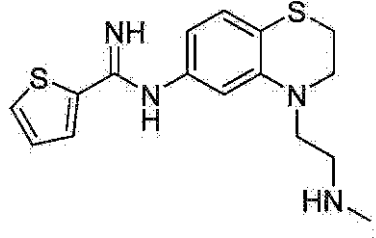
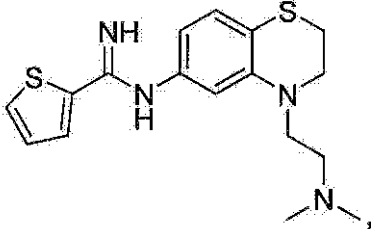
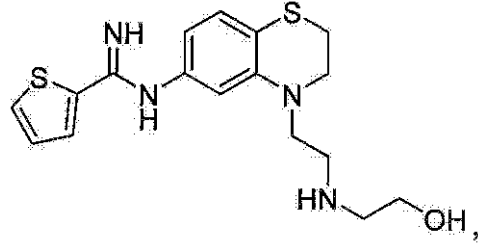
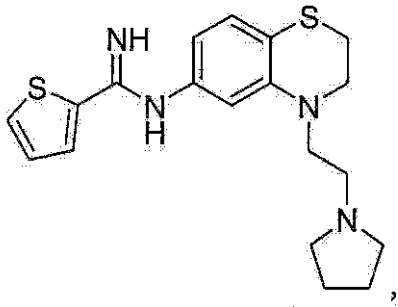
20



30



40



10

20

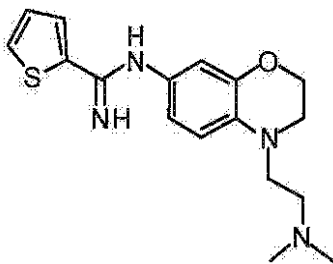
30

またはその製薬上許容される塩から選択される、項 1 に記載の化合物。

項 3 6

前記化合物が次の化合物：

【化 5 9】



40

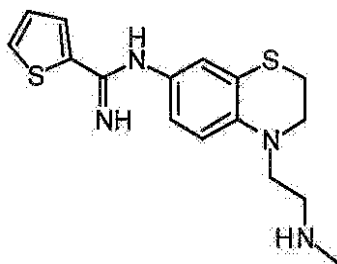
またはその製薬上許容される塩である、項 3 1 に記載の化合物。

項 3 7

前記化合物が次の化合物：

50

【化60】



またはその製薬上許容される塩である、項31に記載の化合物。

10

項38

項1～37のいずれか1項に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩もしくはプロドラッグ、および製薬上許容される賦形剤を含むものである医薬組成物。

項39

一酸化窒素シンターゼ(NOS)の作用により引き起こされる哺乳動物における症状を治療または予防する方法であって、項1～37のいずれか1項に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩もしくはプロドラッグの有効量を前記哺乳動物に投与するステップを含むものである前記方法。

項40

前記哺乳動物がヒトである、項39に記載の方法。

20

項41

前記症状が頭痛、神経因性疼痛、慢性炎症性疼痛、内臓疼痛、神経炎症、薬物誘発性痛覚過敏および/またはアロディニア、急性疼痛、慢性疼痛、骨癌疼痛；化学物質依存症または嗜癖、CNS障害、神経変性疾患または神経傷害、心血管関連症状、または消化器障害である、項39に記載の方法。

項42

前記頭痛が片頭痛頭痛(前兆を伴うまたは伴わない)、慢性緊張型頭痛(CTTH)、アロディニアを伴う片頭痛、薬物乱用頭痛、群発性頭痛、慢性頭痛、または変容性片頭痛である、項41に記載の方法。

項43

前記頭痛が中枢感作の根底をなす機構に伴う頭痛である、項41に記載の方法。

30

項44

前記慢性疼痛が中枢感作の成分を有する、項41に記載の方法。

項45

前記慢性疼痛が神経因性疼痛である、項44に記載の方法。

項46

前記神経因性疼痛がAIDS関連有痛性ニューロパチー、中枢性卒中後痛(CPSP)、糖尿病性ニューロパチー、化学療法誘発性神経因性疼痛、帯状疱疹後神経痛、または三叉神経の神経痛である、項45に記載の方法。

項47

前記神経因性疼痛が帯状疱疹後神経痛である、項43に記載の方法。

40

項48

前記慢性炎症性疼痛が骨関節炎、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、未分化脊椎関節症、または反応性関節炎から生じる、項41に記載の方法。

項49

前記薬物誘発性痛覚過敏またはアロディニアがオピオイド誘発性痛覚過敏/アロディニアまたはトリプタン(5-HT_{1D/1B}アゴニスト)誘発性痛覚過敏またはアロディニアである、項41に記載の方法。

項50

前記化学療法誘発性神経因性疼痛がパクリタキセル、シスプラチン、またはドキシソルビ

50

シンにより誘発される、項 4 1 に記載の方法。

項 5 1

前記化学物質依存症または嗜癖が薬物嗜癖、コカイン嗜癖、ニコチン嗜癖、メタンフェタミン誘発性神経毒性、エタノール耐性、依存、または離脱、あるいはモルヒネ/オピオイド誘発性耐性、依存、痛覚過敏、または離脱である、項 4 1 に記載の方法。

項 5 2

前記CNS障害が癲癇、不安、うつ病、注意欠陥機能亢進障害（ADHD）、精神病、または認知症である、項 4 1 に記載の方法。

項 5 3

前記神経変性疾患または神経傷害が急性脊椎損傷、AIDS関連認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、神経毒性、または頭部外傷である、項 4 1 に記載の方法。

10

項 5 4

前記心血管関連症状が脳卒中、冠動脈バイパス移植（CABG）関連神経障害、低体温心停止（HCA）、卒中後痛、心原性ショック、再灌流傷害、または血管性認知症である、項 4 1 に記載の方法。

項 5 5

前記消化器障害が回腸造瘻術に関連する下痢、またはダンピング症候群である、項 4 1 に記載の方法。

項 5 6

前記症状が内臓疼痛である、項 4 1 に記載の方法。

20

項 5 7

前記症状が脳卒中、再灌流傷害、神経変性、頭部外傷、CABG、アロディニアを伴う片頭痛、中枢性卒中後痛（CPSP）、モルヒネ/オピオイド誘導性痛覚過敏または慢性疼痛である、項 4 1 に記載の方法。

項 5 8

前記哺乳動物にさらにオピオイドを投与するステップを含む、項 3 9 に記載の方法。

項 5 9

前記オピオイドが、アルフェentanil、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロボキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメタドン、メペリジン、メプタジノール、メタドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロボキシフェン、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジン、またはトラマドールである、項 5 8 に記載の方法。

30

項 6 0

前記哺乳動物にさらに抗うつ薬を投与するステップを含む、項 3 9 に記載の方法。

項 6 1

前記抗うつ薬が選択的なセロトニン再取込み阻害剤、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、可逆的モノアミンオキシダーゼA型阻害剤、または三環系である、項 6 0 に記載の方法。

40

項 6 2

前記選択的セロトニン再取込み阻害剤がシタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、またはセルトラリンである、項 6 1 に記載の方法。

項 6 3

前記ノルエピネフリン再取込み阻害剤がアミトリプチリン、アトモキセチン、プロピオン、デスマチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、イミ

50

プラミンオキシド、トリミプラミン；アジナゾラム、アミルトリプチルイノキシド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネブチン、ブトリプチリン、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチン、チアネブチン、またはトモキセチンである、項 6 1 に記載の方法。

項 6 4

前記デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤がデュロキセチン、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドン、ベンラファキシン、またはデスベンラファキシンである、項 6 1 に記載の方法。

10

項 6 5

前記モノアミンオキシダーゼ阻害剤がアミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC (Draxis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、またはバノキセリンである、項 6 1 に記載の方法。

項 6 6

前記可逆的モノアミンオキシダーゼA型阻害剤がバジナプリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトン、またはクロルジリンである、項 6 1 に記載の方法。

項 6 7

前記三環系がアミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキシセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、またはトリミプラミンである、項 6 1 に記載の方法。

20

項 6 8

前記抗うつ薬がアジナゾラム、アラプロクラート、アミネブチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組み合わせ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ピベナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサソ、インダルピン、インデロキサジン、イプリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネブラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チアネブチン、チフルカルピン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ピロキサジン、ピクアリン、ジメリジン、またはゾメタピンである、項 6 0 に記載の方法。

30

項 6 9

さらに前記哺乳動物に抗てんかん薬を投与するステップを含む、項 3 9 に記載の方法。

40

項 7 0

前記抗てんかん薬がカルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、レチガビン、トピラメート、またはバルプロエートである、項 6 9 に記載の方法。

項 7 1

さらに前記哺乳動物に非ステロイド抗炎症性薬物 (NSAID) またはアセトアミノフェンを投与するステップを含む、項 3 9 に記載の方法。

項 7 2

前記NSAIDがアセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナ

50

ク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルピプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロксеン、ナブメトン、ニフルム酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、および2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン)である、項71に記載の方法。

10

項73

さらに前記哺乳動物に抗不整脈薬、GABA-Bアンタゴニスト、または-2-アドレナリン受容体アゴニストを投与するステップを含む、項39に記載の方法。

項74

さらに前記哺乳動物にセロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストを投与するステップを含む、項39に記載の方法。

項75

前記セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストがエレクトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、ドニトリプタン、またはゾルミトリプタンである、項74に記載の方法。

20

項76

さらに前記哺乳動物にN-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニストまたはグルタミン酸受容体アンタゴニストを投与するステップを含む、項39に記載の方法。

項77

前記N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニストまたはグルタミン酸受容体アンタゴニストが、アマンタジン；アブチガネル；ベソンプロジル；ブジピン；コナントキンG；デルセミン；デキサナピノール；デキストロメトルファン；デキストロプロボキシフェン；フェルバメート；フルオロフェルバメート；ガシクリジン；グリシン；イペノキサゾン；カイトセファリン；ケタミン；ケトベミドン；ラニセミン；リコスチネル；ミダホテル；メマチン；D-メタドン；D-モルヒネ；ミルナシبران；ネラメキサン；オルフェナドリン；レマセミド；スルファゾシン；FPL-12,495（レマセミド代謝物）；トピラメート；(R)- α -アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-プロパン酸；1-アミノシクロペンタン-カルボン酸；[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸； α -アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサプロパン酸； α -アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸；(3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸；3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエチル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸；8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン5-オキシドの2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの塩；N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン；N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン；6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸；7-クロロチオキヌレン酸；(3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸；(-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン；4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸；(2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[[フェニルアミノ]カルボニル]

30

40

50

アミノ]-2-キノリンカルボン酸 ; (3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール ; 2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド ; 1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン ; [2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸 ; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-9-オール ; 2-ヒドロキシ-5-[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸 ; 1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール ; 1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン ; 2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン ; 3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン ; または3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミドである、項76に記載の方法。

項78

さらに前記哺乳動物にコレシストキニンBアンタゴニストを投与する、項39に記載の方法。

項79

さらに前記哺乳動物にサブスタンスPアンタゴニストを投与する、項39に記載の方法。

項80

さらに前記哺乳動物に抗炎症性化合物を投与する、項39に記載の方法。

項81

前記抗炎症性化合物がアスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾロン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナム酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルプトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンである、項80に記載の方法。

項82

さらに前記哺乳動物に、DHP感受性L型カルシウムチャネルアンタゴニスト、 α -コノトキシン感受性N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、P/Q型カルシウムチャネルアンタゴニスト、アデノシンキナーゼアンタゴニスト、アデノシン受容体A₁アゴニスト、アデノシン受容体A_{2a}アンタゴニスト、アデノシン受容体A₃アゴニスト、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤、バニロイドVR1受容体アゴニスト、カンナビノイドCB1/CB2アゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、カイニン酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断剤、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、K_{ATP}カリウムチャネル-、K_{v1.4}カリウムチャネル-、Ca²⁺-活性化カリウムチャネル-、SKカリウムチャネル-、BKカリウムチャネル-、IKカリウムチャネル-、またはKCNQ2/3カリウムチャネル開放剤、ムスカリン性M3アンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2/M3部分アゴニスト/アンタゴニスト、または抗酸化剤を投与するステップを含む、項39に記載の方法。

項83

さらに前記哺乳動物に抗精神病薬を投与するステップを含む、項39に記載の方法。

項84

前記抗精神病薬がプロマジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、チオリダジン、アセトフェナジン、メソリダジン、ドロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、ピモジド、フルペンチキソール、メトトリメブラジン、ピボチアジン、セル

10

20

30

40

50

チンドール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ハロペリドール、ジプラシドン、またはイロペリドンである、項 8 3 に記載の方法。

項 8 5

さらに前記哺乳動物にドーパミン受容体パーキンソン病薬を投与するステップを含む、項 3 9 に記載の方法。

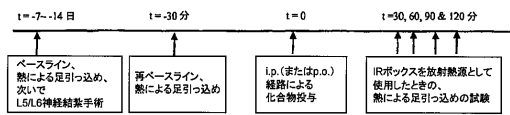
項 8 6

前記パーキンソン病薬がレボドパまたはプラミペキソールである、項 8 5 に記載の方法

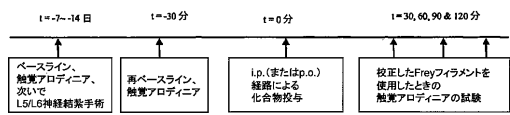
項 8 7

さらに前記哺乳動物に脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) 阻害剤を投与するステップを含む、項 3 9 に記載の方法。

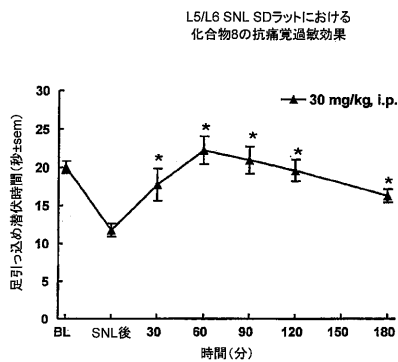
【 図 1 】



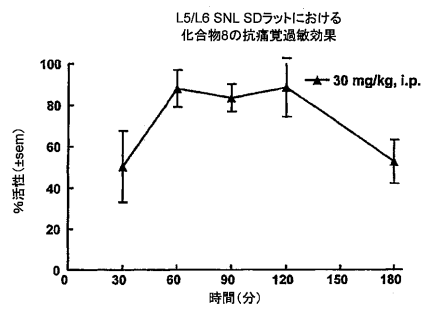
【 図 2 】



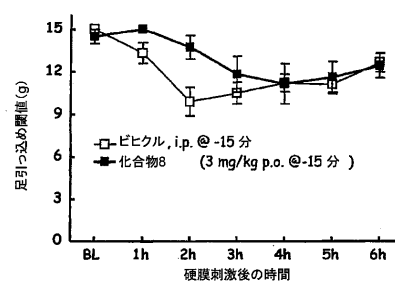
【 図 3 】



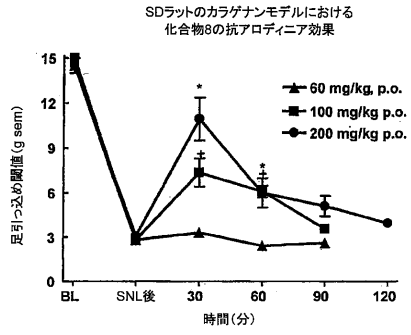
【 図 4 】



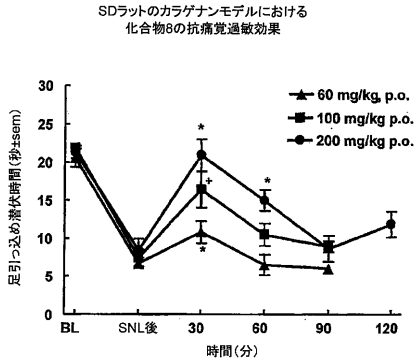
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	C S P
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 K 31/5415	(2006.01)	A 6 1 K	31/5415

- (72)発明者 ラムノース, ジェイラル
カナダ国 エル7エー 3エム3 オンタリオ州, ブランプトン, メンドーザ ドライブ 1 2
- (72)発明者 アネディ, サバッシュ, シー.
カナダ国 エル5エム 7ダブリュ4 オンタリオ州, ミシサガ, オスカー ピーターソン ブル
バード 5 1 0 8
- (72)発明者 シルバーマン, サラ
カナダ国 エム5ブイ 1ワイ5 オンタリオ州, トロント, アパートメント 9 0 3, リッチモ
ンド ストリート ダブリュ 5 2 5
- (72)発明者 ドーブ, ピーター
カナダ国 エム6ジー 2ピー7 オンタリオ州, トロント, バルマーストーン アベニュー 5 6
8
- (72)発明者 マダフォード, ショーン
カナダ国 エル5エル 1ワイ3 オンタリオ州, ミシサガ, フォルクウェイ ドライブ 3 1 7
9
- (72)発明者 ラキット, スーマン
カナダ国 エル5エイチ 4エル2 オンタリオ州, ミシサガ, ヒドゥン グローブ レーン 8
5 6

審査官 天野 宏樹

- (56)参考文献 特表2010-518162(JP, A)
特開平07-324079(JP, A)
特表2008-535908(JP, A)
特表2009-533358(JP, A)
特表2008-540638(JP, A)
特表2006-501210(JP, A)
特表2002-542238(JP, A)
特表平10-510283(JP, A)
Bhagat Ram, A N Singh, S C Chaturvedi, C V Reddy Sastry, Synthesis and biological acti
vity of some new 1-aryl-benzoxazinyldihydropyrimidinediols, Indian Journal of Chemistr
y, IN, 1990年 7月, vol.29B, p.697-699

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 413、417

CA/REGISTRY(STN)