

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-530272

(P2009-530272A)

(43) 公表日 平成21年8月27日 (2009.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/68 (2006.01)	C O 7 D 277/68 C S P	4 C O 3 3
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 142 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-500323 (P2009-500323)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成19年3月12日 (2007.3.12)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成20年11月13日 (2008.11.13)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2007/000233		LAG
(87) 国際公開番号	W02007/106016		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成19年9月20日 (2007.9.20)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/782, 733	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成18年3月14日 (2006.3.14)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	60/862, 651		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成18年10月24日 (2006.10.24)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩崎 光隆

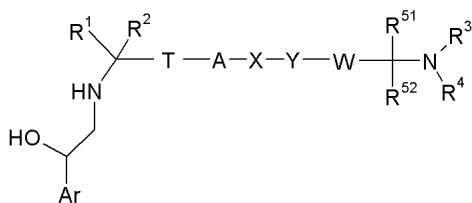
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベータ2アドレナリン作動性受容体アゴニストとしてのベンゾチアゾール誘導体

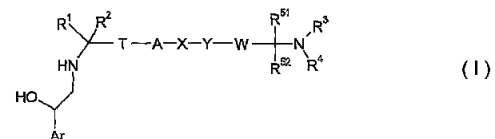
(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



(I)



(I)

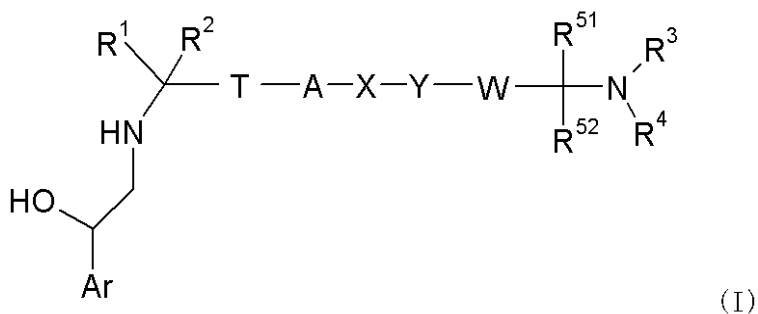
に従う化合物、それらを製造するための方法、方法の中間体化合物およびARDS、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、COPD、喘息もしくは鼻炎のような疾患を処置するのに使用のための医薬品の製造における化合物の使用に関する。化合物は、ベータ2アドレナリン作動性受容体アゴニストである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

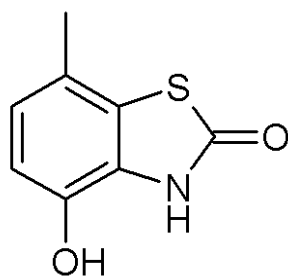


10

〔式中

Ar が

【化 2】



20

であり；

R¹ および R² が、独立して、水素もしくは C₁ ~ 6 アルキルであり；

T が結合、C R^{3 3} R^{3 4}、C R^{3 5} R^{3 6} C R^{3 7} R^{3 8} もしくは C R^{3 9} R^{4 0} C R^{4 1} R^{4 2} C R^{4 3} R^{4 4} であり；

W が結合、C R^{4 5} R^{4 7} もしくは C R^{4 7} R^{4 8} C R^{4 9} R^{5 0} であり；

A が結合、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールであり；

30

X が結合であり；

Y が結合、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールであるが；

しかし A および Y が両方とも結合ではなく；

R³ および R⁴ が、独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル(ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、N R^{6 3} R^{6 4}、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいフェノキシもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)、複素環(ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、N R^{6 5} R^{6 6}、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいフェノキシもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)または C₃ ~ 6 シクロアルキル(ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、N R^{6 7} R^{6 8}、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいフェノキシもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)であり；

40

または R³ および R⁴ が結合して、ヒドロキシ、N R^{6 9} R^{7 0}、C₁ ~ 6 アルキル(N R^{5 5} R^{5 6} により所望により置換されていてよい)、C₁ ~ 6 アルコキシ(N R^{5 7} R^{5 8} により所望により置換されていてよい)、所望により置換されていてよいフェニルもしくは所望により置換されていてよいフェノキシにより所望により置換されていてよい 4 または 1 2 員環の単環式または二環式の環を形成し；当該環が所望により置換されていて

50

よいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリール基に所望により縮合してよく；

全ての前述のフェニル、アリールおよびヘテロアリール基が、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、 CO_2H 、 OH 、ニトロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル($\text{NR}^{5\ 9}\text{R}^{6\ 0}$ により所望により置換されていてよい)、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル($\text{NR}^{7\ 1}\text{R}^{7\ 2}$ により所望により置換されていてよい)、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ($\text{NR}^{6\ 1}\text{R}^{6\ 2}$ により所望により置換されていてよい)、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})_2(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{2\ 5}$ 、 $\text{NR}^{2\ 6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2\ 7}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{2\ 8}\text{R}^{2\ 9}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{3\ 0}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3\ 1}\text{R}^{3\ 2}$ もしくは $\text{NR}^{5\ 3}\text{R}^{5\ 4}$ により所望により置換されていてよく；

r が0、1もしくは2であり；

$\text{R}^{2\ 6}$ 、 $\text{R}^{2\ 8}$ 、 $\text{R}^{2\ 9}$ 、 $\text{R}^{3\ 0}$ 、 $\text{R}^{3\ 1}$ 、 $\text{R}^{3\ 2}$ 、 $\text{R}^{3\ 3}$ 、 $\text{R}^{3\ 4}$ 、 $\text{R}^{3\ 5}$ 、 $\text{R}^{3\ 6}$ 、 $\text{R}^{3\ 7}$ 、 $\text{R}^{3\ 8}$ 、 $\text{R}^{3\ 9}$ 、 $\text{R}^{4\ 0}$ 、 $\text{R}^{4\ 1}$ 、 $\text{R}^{4\ 2}$ 、 $\text{R}^{4\ 3}$ 、 $\text{R}^{4\ 4}$ 、 $\text{R}^{4\ 5}$ 、 $\text{R}^{4\ 6}$ 、 $\text{R}^{4\ 7}$ 、 $\text{R}^{4\ 8}$ 、 $\text{R}^{4\ 9}$ 、 $\text{R}^{5\ 0}$ 、 $\text{R}^{5\ 1}$ 、 $\text{R}^{5\ 2}$ 、 $\text{R}^{5\ 3}$ 、 $\text{R}^{5\ 4}$ 、 $\text{R}^{5\ 5}$ 、 $\text{R}^{5\ 6}$ 、 $\text{R}^{5\ 7}$ 、 $\text{R}^{5\ 8}$ 、 $\text{R}^{5\ 9}$ 、 $\text{R}^{6\ 0}$ 、 $\text{R}^{6\ 1}$ 、 $\text{R}^{6\ 2}$ 、 $\text{R}^{6\ 3}$ 、 $\text{R}^{6\ 4}$ 、 $\text{R}^{6\ 5}$ 、 $\text{R}^{6\ 6}$ 、 $\text{R}^{6\ 7}$ 、 $\text{R}^{6\ 8}$ 、 $\text{R}^{6\ 9}$ 、 $\text{R}^{7\ 0}$ 、 $\text{R}^{7\ 1}$ もしくは $\text{R}^{7\ 2}$ が、独立して、水素または $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

$\text{R}^{2\ 5}$ および $\text{R}^{2\ 7}$ が、独立して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルである。]

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 および R^2 が、独立して、水素もしくはメチルである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

Tが CH_2 もしくは CH_2CH_2 である、請求項1または2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

Aが未置換のフェニルまたは一つもしくはそれ以上の同一のまたは異なる：ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシもしくは $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ により置換されているフェニルである、請求項1、2または3に記載の化合物。

【請求項5】

Yが結合、未置換のフェニルまたは一つもしくはそれ以上の同一のまたは異なる：ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシもしくは $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ により置換されているフェニルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

$\text{R}^{5\ 1}$ および $\text{R}^{5\ 2}$ が、独立して、水素もしくはメチルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

Wが結合である、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

R^3 が水素である、請求項1～7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

R^4 が、一つもしくはそれ以上の： $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、所望により置換されていてよいフェニルもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより置換される $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであるか、または R^4 が、所望により置換されていてよいフェニルにより置換される $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項10】

式中、 R^3 および R^4 が結合して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル($\text{NR}^{5\ 5}\text{R}^{5\ 6}$ により所望により置換されていてよい)または $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシにより所望により置換されていてよい4～12員環の単環式または二環式の環を形成し、当該環が所望により置換されていてよ

10

20

30

40

50

いアリアルもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリアル基に所望により縮合してよく； R^{55} および R^{56} が、独立して、水素もしくは $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 11】

化合物：

7- $\{2-[2-(3-\{[2-(2,6\text{-ジクロロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-エチルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $[2-(2-\{3-[(2,2\text{-ジフェニルエチルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})-1R\text{-ヒドロキシエチル}]-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $[2-(2-\{3-[(2\text{-クロロベンジルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})-1R\text{-ヒドロキシエチル}]-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $\{2-[2-(3-\{[2-(2\text{-フルオロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-エチルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

4-ヒドロキシ-7- $[1R\text{-ヒドロキシ}-2-[2-\{3-[(2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエチルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})\text{-エチル}]-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

4-ヒドロキシ-7- $\{1R\text{-ヒドロキシ}-2-[2-3-\{[2-(7\text{-メチル}-1H\text{-インドール}-3\text{-イル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-エチル}\}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $\{2-[2-(3-\{[2-(2\text{-クロロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-エチルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $\{2-[2-(3-\{[2-(2\text{-メトキシフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-エチルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

4-ヒドロキシ-7- $[1R\text{-ヒドロキシ}-2-(2-\{3-[(2R\text{-フェニルシクロプロピ}-1S\text{-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})\text{-エチル}]-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $\{2-[2-(3-\{[2S-(4\text{-フルオロフェニル})\text{-シクロプロピ}-1R\text{-イルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-エチルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

4-ヒドロキシ-7- $[1R\text{-ヒドロキシ}-2-(2-\{3-[(2\text{-ピリジン}-2\text{-イルエチルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})\text{-エチル}]-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

4-ヒドロキシ-7- $[1R\text{-ヒドロキシ}-2-(2-\{3-[(2\text{-メトキシ}-2\text{-メチルプロピルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})\text{-エチル}]-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

4-ヒドロキシ-7- $[1R\text{-ヒドロキシ}-2-(2-\{3-[(2\text{-メトキシエチルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フェニル}\}\text{-エチルアミノ})\text{-エチル}]-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $\{2-[3-(3-\{[2-(2,6\text{-ジクロロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-プロピルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

7- $\{2-[2-(3-\{[2-(2,6\text{-ジクロロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}\text{-フェニル})\text{-1-メチルエチルアミノ}]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ}-3H\text{-ベンゾチアゾール}-2\text{-オン}$ ；

10

20

30

40

50

4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-フェニルエチル)アミノメチル]フェニル}-エチルアミノ}エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-{2-[2-(4-{[2-(2-フルオロフェニル)エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-{2-[2-(4-{[2,2-ジフェニルエチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{2-[2-(4-{[2-(2-メトキシフェニル)エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]メチル}-フェニル)エチルアミノ]エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2-(2-ピリジル)エチルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-[(2S-(4-フルオロフェニル-シクロプロピ-1R-イルアミノ)メチル]フェニル}エチルアミノ)エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

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

7-{2-[2-(2-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{2'-[(3-イソプロポキシ-プロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-({2-[2'-({[1R-フェニルエチル]アミノ}メチル)ビフェニル-4-イル]エチル}アミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;

7-(2-{2-[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-(2-{2-[3'-(ベンジルアミノ-メチル)-ビフェニル-3-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-{2-[2-(3-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-4-メオキシフェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

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

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2

10

20

30

40

50

－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[(メチル－フェネチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

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

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

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－{2－[3－(イソブチルアミノメチル)フェニル]－エチルアミノ}－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[(イソブトキシプロピルアミノ)メチル]フェニル}エチルアミノ)エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{2'－[(2－ピリジン－2－イル－エチルアミノ)－メチル]－ビフェニル－4－イル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－{1 R－ヒドロキシ－2－(2－(3－{[(2－(1－オキシ－ピリジン－2－イル)－エチルアミノ]－メチル}－フェニル)－エチルアミノ)－エチル}－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[2－(2－メトキシ－エチルアミノ)－エチル]－フェニル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－{1 R－ヒドロキシ－2－[2－(3－{2－[(ピリジン－2－イルメチル)－アミノ]－エチル}－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

7－{2－[2－(3－{2－[2－(2－フルオロ－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－フェニル)－エチルアミノ]－1 R－ヒドロキシ－エチル}－4－ヒドロキシ－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

7－(2－{2－[3－(2－シクロヘキシルアミノ－エチル)－フェニル]－エチルアミノ}－1 R－ヒドロキシ－エチル)－4－ヒドロキシ－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[2－(2－メトキシ－ベンジルアミノ)－エチル]－フェニル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－{1 R－ヒドロキシ－2－[2－(3－{2－[2－(2－メトキシ－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

7－(2－{2－[3－(2－アゼパン－1－イル－エチル)－フェニル]－エチルアミノ}－1 R－ヒドロキシ－エチル)－4－ヒドロキシ－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[2－(1 S－メトキシメチル－3－メチル－ブチルアミノ)－エチル]－フェニル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[(1 S－メトキシメチル－3－メチル－ブチルアミノ)－メチル]－フェニル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－[1 R－ヒドロキシ－2－(2－{3－[(2－メトキシ－ベンジルアミノ)－メチル]－フェニル}－エチルアミノ)－エチル]－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

4－ヒドロキシ－7－{1 R－ヒドロキシ－2－[2－(3－ピロリジン－1－イルメチル－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－3 H－ベンゾチアゾール－2－オン；

10

20

30

40

50

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-ピペリジン-1-イルメチル}フェニル)エチルアミノ)-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピルアミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-アミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{2-メトキシ}エチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-ヒドロキシエチルアミノ}メチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-ピリジン-2-イル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ヒドロキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-[2-(2-{3-[(2-フルオロベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

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

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-イソプロボキシ-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-[2-(2-{3-[(2-エトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1-R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(4-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[(2-メトキシベンジル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジル

10

20

30

40

50

アミノ)−メチル]−フェニル}−エチルアミノ)−エチル]−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

7−{2−[2−(3−アゼパン−1−イルメチル−フェニル)−エチルアミノ]−1R−ヒドロキシ−エチル}−4−ヒドロキシ−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−{1R−ヒドロキシ−2−[2−(3−モルホリン−4−イルメチル−フェニル)−エチルアミノ]−エチル}−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−{1R−ヒドロキシ−2−[2−(3−ピペリジン−1−イルメチル−フェニル)−エチルアミノ]−エチル}−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−[1R−ヒドロキシ−2−(2−{3−[(2−ピリジン−2−イル−エチルアミノ)−メチル]−フェニル}−エチルアミノ)−エチル]−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−[1R−ヒドロキシ−2−(2−{3−[(1R−メトキシメチル−2−メチル−プロピルアミノ)−メチル]−フェニル}−エチルアミノ)−エチル]−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−[1R−ヒドロキシ−2−(2−{3−[(1R−メトキシメチル−2−メチル−プロピルアミノ)−メチル]−フェニル}−エチルアミノ)−エチル]−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−[1R−ヒドロキシ−2−(2−{3−[(1R−メトキシメチル−プロピルアミノ)−メチル]−フェニル}−エチルアミノ)−エチル]−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

4−ヒドロキシ−7−[1R−ヒドロキシ−2−(2−{3−[(1S−メトキシメチル−プロピルアミノ)−メチル]−フェニル}−エチルアミノ)−エチル]−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；もしくは

4−ヒドロキシ−7−{1R−ヒドロキシ−2−[2−(3−ピペラジン−1−イルメチル−フェニル)−エチルアミノ]−エチル}−3H−ベンゾチアゾール−2−オン；

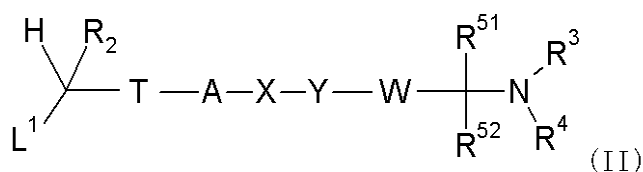
またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項12】

請求項1に記載される式(I)の化合物の製造方法であって：

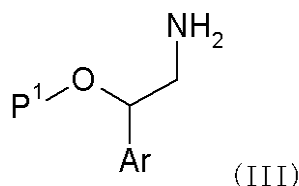
(a) R¹が水素であって、R³およびR⁴が水素でないときには、式(II)

【化3】



[式中、L¹が脱離基であり、そしてR²、R³、R⁴、T、A、X、Y、W、R⁵¹およびR⁵²が、請求項1で定義される通りである]の化合物を、式(III)

【化4】



[式中、Arが請求項1で定義される通りであり、P¹は水素もしくは保護基である]の化合物、またはその適当な塩と、塩基の存在で反応させ、その後保護基を除去するか；

(b) R¹が水素であって、そしてR³およびR⁴が水素でないときには、式(IV)

10

20

30

40

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{T} - \text{A} - \text{X} - \text{Y} - \text{W} - \text{C}(\text{R}^{51})(\text{R}^{52}) - \text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4) \end{array} \quad (\text{IV})$$

10

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{L}^1 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{T} - \text{A} - \text{X} - \text{Y} - \text{W} - \begin{array}{c} \text{R}^{51} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{52} \end{array} \begin{array}{c} \text{P}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array} \quad (\text{V})$$

20

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{T} - \text{A} - \text{X} - \text{Y} - \text{W} - \text{C}(\text{R}^{51})(\text{R}^{52}) - \text{N}(\text{R}^4)(\text{P}^2) \end{array} \quad (\text{VI})$$

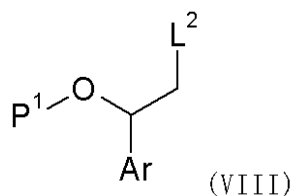
30

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ R_2 \\ | \\ H-N \\ | \\ P^3 \end{array} - T - A - X - Y - W - \begin{array}{c} R^{51} \\ | \\ R^{52} \end{array} - \begin{array}{c} R^3 \\ | \\ N \\ | \\ R^4 \end{array} \quad (VII)$$

40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、T、A、X、Y、W、 $R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ が、請求項1で定義される通りであり、 P^3 が水素もしくは活性化基である]の化合物、またはその適当な塩を、式(VIII)

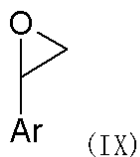
【化 9】



[式中、A r が請求項 1 で定義される通りであり、L² が脱離基であって、P¹ が上で定義される通りである]の化合物、もしくはその適当な塩と、塩基の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか；

(f) R³ および R⁴ が水素でないときには、式(VII)、もしくはその適当な塩を、式(IX)

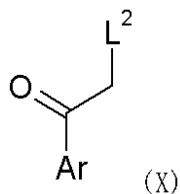
【化 1 0】



[式中、A r が請求項 1 で定義される通りである]の化合物、またはその適当な塩と、塩基の存在で、反応させ、その後保護基を除去する；

(g) R³ および R⁴ が水素でないときには、式(VII)、もしくはその適当な塩を、式(X)

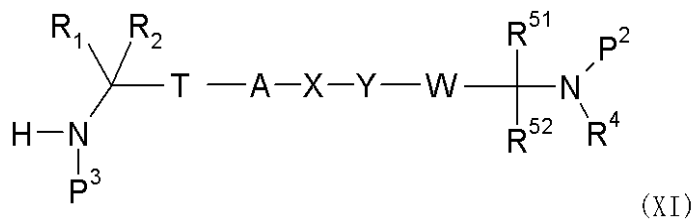
【化 1 1】



[式中、A r が請求項 1 で定義される通りであり、L² が脱離基である]の化合物、またはその適当な塩と、塩基の存在で、反応させ、その後ケトン還元し、続いて保護基を除去するか；

(h) R³ が水素であるときには、式(XI)

【化 1 2】



[式中、R¹、R²、R⁴、T、A、X、Y、W、R^{5 1} および R^{5 2} が、請求項 1 で定義される通りであり、P² は保護基である]の化合物を、式(VIII)、(IX)もしくは(X)の化合物、またはその適当な塩と、塩基の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか；

(i) R^{5 1} および R^{5 2} が両方とも水素であるときには、式(XII)

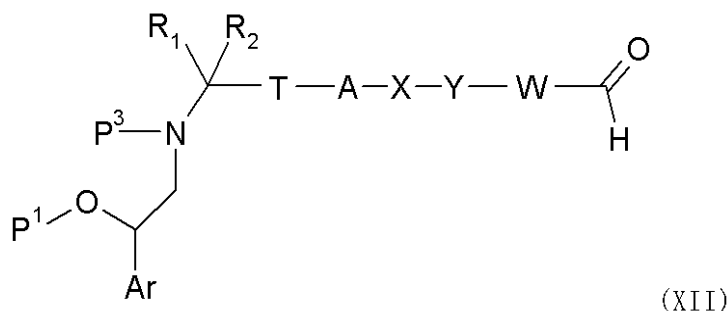
10

20

30

40

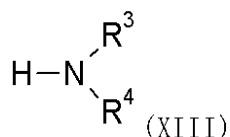
【化 1 3】



10

[式中、Ar、R¹、R²、T、A、X、YおよびWが、請求項1で定義される通りであり、P¹が上で定義される通りであり、P³が保護基である]の化合物を、式(XIII)

【化 1 4】

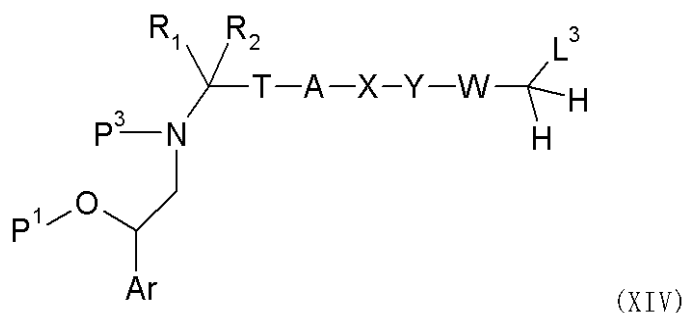


[式中、R³およびR⁴が請求項1で定義される通りである]の化合物、もしくはその適当な塩と、適当な還元剤の存在で反応させ、その後保護基を除去するか；

20

(j) R^{5 1}およびR^{5 2}が両方とも水素であるときには、式(XIV)

【化 1 5】

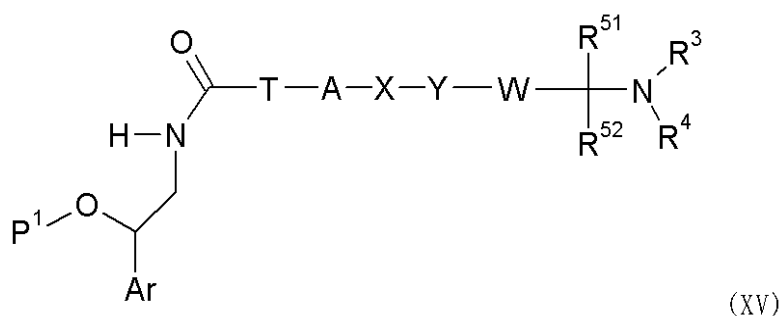


30

[式中、Ar、R¹、R²、T、A、X、およびWが、請求項1で定義される通りであり、P¹が上で定義される通りであり、P³が保護基であって、L³が脱離基である]の化合物を、式(XIII)もしくはその適当な塩と、塩基の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか；

(k) R¹およびR²が両方とも水素であって、R³およびR⁴が水素でないときには、式(XV)

【化 1 6】



40

[式中、R³、R⁴、T、A、X、Y、W、R^{5 1}およびR^{5 2}が、請求項1で定義される通りであり、P¹が上で定義される通りである]の化合物もしくはその適当な塩を、適当な還元剤と反応させ、その後保護基を除去する；

50

$$\text{P}^1\text{-O-CH(Ar)-CH}_2\text{-NH-C(=O)-T-A-X-Y-W-C(R}^{51}\text{)(R}^{52}\text{)-N(R}^4\text{)(P}^2\text{)}$$

(XVI)

10

そして、所望により (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(I)、(j)、(k) もしくは (l) の後で、一つもしくはそれ以上の以下：

- を行うこと、
を含む、方法

20

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

治療に使用するための請求項 1 に記載される式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

その中でβ 2 アドレナリン作動性受容体活性の調節が有益であるヒトの疾患もしくは状態の処置用の医薬品の製造における、請求項 1 に記載される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

30

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

β 2 アドレナリン作動性受容体活性の調節が有益である疾患もしくは状態を処置するか、またはそのリスクを低減する方法であって、それが請求項 1 に記載される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

40

炎症性の疾患もしくは状態を処置するか、またはそのリスクを低減する方法であって、それが請求項 1 に記載される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

疾患または異常が成人呼吸困難症候群(A R D S)、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性の閉塞性肺疾患(C O P D)、喘息もしくは鼻炎である、請求項 1 7 または請求項 1 8 に記載の方法。

式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および

50

- ・ イソ型 P D E 4 の阻害剤を含む P D E 4 阻害剤；
- ・ グルココルチコイド受容体アゴニスト；
- ・ ムスカリン受容体アンタゴニスト；
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター；もしくは
- ・ p 3 8 キナーゼ機能の阻害剤

を含むリストから選択される一つまたはそれ以上の薬剤を含む組合せ剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアミン誘導体、それらの製造のための方法、それらを含む医薬組成物 および治療におけるそれらの使用に関する。 10

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

気道平滑筋への $\beta 2$ 受容体のアゴニズムは弛緩をそして、それ故に、気管支拡張を生ずる。この機構によって、 $\beta 2$ アゴニストは、自然に存在するヒスタミンおよびアセチルコリン、ならびに実験的物質のメタコリンおよびカルバコールのような全ての気管支収縮物質に対して機能的アンタゴニストとして作用する。 $\beta 2$ アゴニストは、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む気道疾患を処置するのに広く用いられており、これは文献に広範に総説されており、これらの疾患の処置のための国家的指針の中に組み込まれている(British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD)。 20

【0004】

$\beta 2$ アゴニストは、短時間作用型もしくは長時間作用型の何れかに分類される。サルブタモールのような短時間作用型 $\beta 2$ アゴニスト(SABA)は、2~4時間の作用持続時間を有する。これらは急性の気管支収縮期の間のレスキュー医薬品用に適当であるが、これらの薬剤の有効作用が夜間には消失するので、持続的医薬品用には適当ではない。長時間作用型 $\beta 2$ アゴニスト(LABA)は、現在約12時間の作用持続時間を有して、1日2回投与され、持続的な気管支弛緩を提供する。それらは、吸入副腎皮質ステロイドとの併用で投与されるときに、特に有効である。この利益は、吸入副腎皮質ステロイドをSABAと併用するときには見られない(Kips and Pauwels, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 923-932)。LABAは、喘息のために既に吸入副腎皮質ステロイドを受けている患者に対し、夜間の覚醒を低減して、疾患の増悪の発生率を低減するために、付加的治療として推奨されている。 30

副腎皮質ステロイドおよびLABAを単一の吸入装置で便利に併用投与して、患者のコンプライアンスを改善する。 40

【0005】

既存のLABAには欠点があって、このクラスの新しい薬物に対する必要性がある。汎用されているLABAであるサルメテロールは狭い安全域ならびに、 $\beta 2$ 受容体の全身の作動に関連した副作用(振戦、低カリウム血症、頻脈および高血圧のような)が共通する。サルメテロールはまた、長い作用開始時間を有して、それはレスキューおよび維持治療の両方としてのその使用を排除する。全ての既存のLABAは1日2回投与されて、処置および患者のコンプライアンスを改善するために、1日1回の処置に対する医療上の必要性がある。副腎皮質ステロイドと併用される、そのような1日1回投与の化合物が、喘息処置の主流になるであろう(Barnes, Nature Reviews, 2004, 3, 831-844)。COPDにおけ 50

る 1 日 1 回の気管支拡張剤処置の利点は、非選択的ムスカリンアンタゴニスト、チオトロピウム、で実証されている(Koumis and Samuel, Clin. Ther. 2005, 27(4), 377-92)。しかしながら、チオトロピウムのような抗ムスカリンアゴニストの副作用を避けるために、COPDの処置用の 1 日 1 回投与の L A B A の必要性がある。

二重の β 2 受容体のおよびドーパミン(D 2)受容体のアゴニストの性質を有しているベンゾチアゾロン誘導体は、WO 92/08708、WO 93/23385 および WO 97/10227 から既知である。

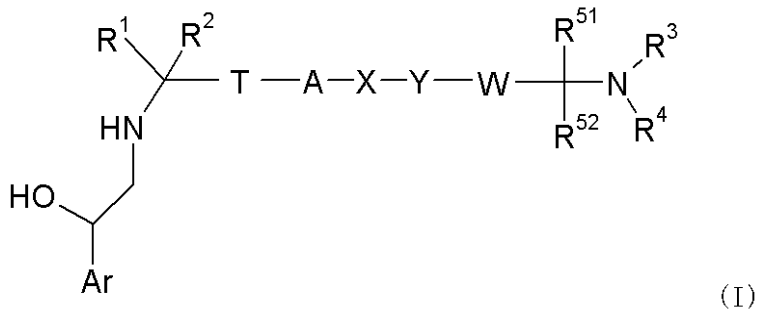
【発明の開示】

【0006】

本発明に従って、それ故に、式(I)：

10

【化1】

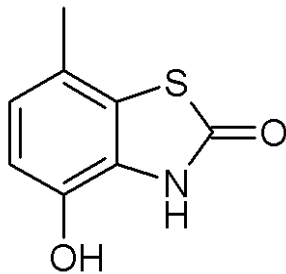


20

〔式中

A r が

【化2】



30

であり；

R¹ および R² が、独立して、水素もしくは C₁ ~ 6 アルキルであり；

T が結合、C R^{3 3} R^{3 4}、C R^{3 5} R^{3 6} C R^{3 7} R^{3 8} もしくは C R^{3 9} R^{4 0} C R^{4 1} R^{4 2} C R^{4 3} R^{4 4} であり；

W が結合、C R^{4 5} R^{4 7} もしくは C R^{4 7} R^{4 8} C R^{4 9} R^{5 0} であり；

A が結合、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールであり；

X が結合であり；

Y が結合、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールであるが；

40

しかし A および Y が両方とも結合ではなく；

R³ および R⁴ が、独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル(ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、N R^{6 3} R^{6 4}、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいフェノキシもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)、複素環(ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、N R^{6 5} R^{6 6}、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいフェノキシもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)または C₃ ~ 6 シクロアルキル(ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、N R^{6 7} R^{6 8}、所望により置換されていてよいアリール、所望によ

50

り置換されていてよいフェノキシもしくはは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)であり；

または R^3 および R^4 が結合して、ヒドロキシ、 $NR^{6,9}R^{7,10}$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル($NR^{5,5}R^{5,6}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ($NR^{5,7}R^{5,8}$ により所望により置換されていてよい)、所望により置換されていてよいフェニルもしくはは所望により置換されていてよいフェノキシにより所望により置換されていてよい4-または1,2員環の単環式または二環式の環を形成し；当該環が所望により置換されていてよいアリールもしくはは所望により置換されていてよいヘテロアリール基に所望により縮合してよく；

全ての前述のフェニル、アリールおよびヘテロアリール基が、独立して、ハロゲン、 C 、 F_3 、 OCF_3 、シアノ、 CO_2H 、 OH 、ニトロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル($NR^{5,9}R^{6,10}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル($NR^{7,1}R^{7,2}$ により所望により置換されていてよい)、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ($NR^{6,1}R^{6,2}$ により所望により置換されていてよい)、 $C(O)(C_{1\sim6}$ アルキル)、 $C(O)_2(C_{1\sim6}$ アルキル)、 $S(O)_rR^{2,5}$ 、 $NR^{2,6}S(O)_2R^{2,7}$ 、 $S(O)_2NR^{2,8}R^{2,9}$ 、 $NHC(O)R^{3,10}$ 、 $C(O)NR^{3,1}R^{3,2}$ もしくはは $NR^{5,3}R^{5,4}$ により所望により置換されていてよく；

r が0、1もしくはは2であり；

$R^{2,6}$ 、 $R^{2,8}$ 、 $R^{2,9}$ 、 $R^{3,10}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,2}$ 、 $R^{3,3}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ 、 $R^{3,7}$ 、 $R^{3,8}$ 、 $R^{3,9}$ 、 $R^{4,10}$ 、 $R^{4,1}$ 、 $R^{4,2}$ 、 $R^{4,3}$ 、 $R^{4,4}$ 、 $R^{4,5}$ 、 $R^{4,6}$ 、 $R^{4,7}$ 、 $R^{4,8}$ 、 $R^{4,9}$ 、 $R^{5,10}$ 、 $R^{5,1}$ 、 $R^{5,2}$ 、 $R^{5,3}$ 、 $R^{5,4}$ 、 $R^{5,5}$ 、 $R^{5,6}$ 、 $R^{5,7}$ 、 $R^{5,8}$ 、 $R^{5,9}$ 、 $R^{6,10}$ 、 $R^{6,1}$ 、 $R^{6,2}$ 、 $R^{6,3}$ 、 $R^{6,4}$ 、 $R^{6,5}$ 、 $R^{6,6}$ 、 $R^{6,7}$ 、 $R^{6,8}$ 、 $R^{6,9}$ 、 $R^{7,10}$ 、 $R^{7,1}$ もしくはは $R^{7,2}$ が、独立して、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

$R^{2,5}$ および $R^{2,7}$ が、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。]

の化合物もしくははその薬学的に許容される塩が提供される。

【0007】

本発明の化合物は選択的 β_2 受容体アゴニストであって、それらを1日1回投与用に更に適当にする性質を所有している。特に、本発明の化合物は、 β_1 、 α_1 もしくははドパミン(D_2)受容体の少なくとも一つ(好ましくは全て)と比較して β_2 受容体において少なくとも5倍(例えば、少なくとも10倍)更に強力である。

【0008】

本発明の特定の化合物は、異なる異性体の型(鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何学的な異性体もしくはは互変異性体)で存在し得る。本発明は、全てのそのような異性体および全ての比率でそれらの混合物をカバーしている。

【0009】

適当な塩としては、一、二または三：塩酸塩(例えば、一塩酸塩もしくはは二塩酸塩)、臭化水素酸塩(例えば、一臭化水素酸塩もしくはは二臭化水素酸塩)、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、二酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩もしくははp-トルエンスルホン酸塩のような酸付加塩が含まれる。酸付加塩のさらなる例は：重硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、マロン酸塩、キシナフォエート、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ニコチン酸塩、サッカリン酸塩、アジピン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、L-酪酸塩、D-酪酸塩、アスパラギン酸塩、リンゴ酸塩、L-酒石酸塩、D-酒石酸塩、ステアリン酸塩、2-フロノン酸塩、3-フロノン酸塩、ナパジシル酸塩(ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩もしくははナフタレン-1-(スルホン酸)-5-スルホン酸塩)、エディシレート(エタン-1,5-ジスルホン酸塩もしくははエタン-1-(スルホン酸)-2-スルホン酸塩)、イセチオン酸塩(2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩)、2-メシチレンスルホン酸塩および2-ナフタレンスルホン酸塩である。

【0010】

本発明は、薬学的に許容される塩、例えば、一臭化水素酸塩、二臭化水素酸塩、ビス-

マロン酸塩もしくはヘミー塩(ヘミーフマル酸塩のような)に対して全ての許容され得る比率の式(1)の化合物をカバーする。

【0011】

本発明の化合物は、溶媒和物(例えば、水和物)として存在し得て、本発明は全てのそのような溶媒和物をカバーする。

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

【0012】

アルキル基および部分は、直鎖もしくは分岐鎖であって、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルもしくは*n*-ヘキシルである。

10

シクロアルキルは単環式であって、例えば、シクロプロピル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルである。

【0013】

複素環は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む非芳香性の環である。複素環は、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル*S*-オキシド、チオモルホリニル*S*-ジオキシド、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニルもしくはテトラヒドロピラニルである。

【0014】

R^3 および R^4 が結合して、4~12員環(例えば、5もしくは6員環)の単環式または二環式の環(例えば、単環式の環)を形成するときには、当該環は、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル*S*-オキシドもしくはチオモルホリニル*S*-ジオキシドである。それは加えて、アゼパニルもしくは1,3-ジヒドロ-イソ-インドリルであり得る。

20

アリールは、例えば、フェニルもしくはナフチルである。本発明の一つの態様では、アリールはフェニルである。

【0015】

ヘテロアリールは、窒素、硫黄および酸素を含む群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含有している一つもしくはそれ以上の他の環；またはそれらの*N*-オキシド、またはそれらの*S*-オキシドもしくは*S*-ジオキシドに所望により縮合されていてよい、芳香性の複素環(例えば、5もしくは6員環)である。ヘテロアリールは、例えば、フリル、チエニル(チオフェニルとしてまた知られる)、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、インドリル、ベンゾ[b]フリル(ベンズフリルとしてまた知られる)、ベンゾ[b]チエニル(ベンズチエニルもしくはベンズチオフェニルとしてまた知られる)、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、1,2,3-ベンズチアジアゾリル、イミダゾピリジニル(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジニルのような)、チエノ[3,2-*b*]ピリジン-6-イル、1,2,3-ベンズオキサジアゾリル(ベンズ[1,2,3]-チアジアゾリルとしてまた知られる)、2,1,3-ベンズチアジアゾリル、ベンゾフラザン(2,1,3-ベンズオキサジアゾリルとしてまた知られる)、キノオキサリニル、ピラゾロピリジン(例えば、1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジニル)、プリン、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、ナフチリジニル(例えば、[1,6]ナフチリジニルもしくは[1,8]ナフチリジニル)、ベンズチアジニル、4*H*-ベンゾ[1,4]チアジニル(例えば、4*H*-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン-イル部分における)；またはそれらの*N*-オキシド(ピリジン*N*-オキシドのような)、またはそれらの*S*-オキシドもしくは*S*-ジオキシドである。本発明の一つの態様では、ヘテロアリールはピリジニルもしくはインドリルである。

30

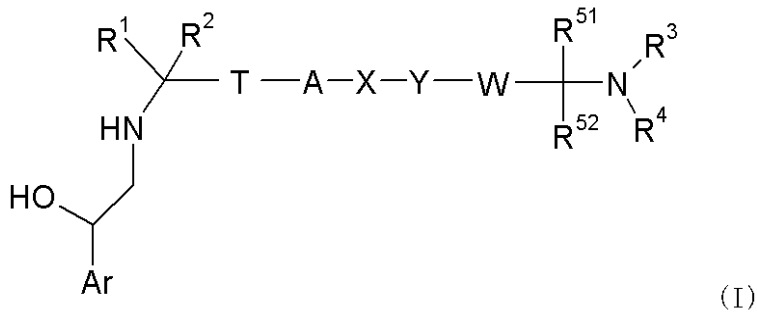
40

【0016】

50

一つの特異な態様では、本発明は、式 (I) :

【化 3】

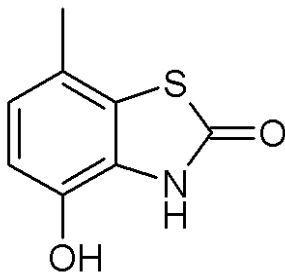


10

〔式中

Ar が

【化 4】



20

であり；

R¹ および R² が、独立して、水素もしくは C₁ ~ 6 アルキルであり；

T が結合、C R^{3 3} R^{3 4}、C R^{3 5} R^{3 6} C R^{3 7} R^{3 8} もしくは C R^{3 9} R^{4 0} C R^{4 1} R^{4 2} C R^{4 3} R^{4 4} であり；

W が結合、C R^{4 5} R^{4 7} もしくは C R^{4 7} R^{4 8} C R^{4 9} R^{5 0} であり；

A が結合、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールであり；

X が結合であり；

30

Y が結合、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールであるが；

しかし A および Y が両方とも結合ではなく；

R³ および R⁴ が、独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル (C₁ ~ 6 アルコキシ、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい)、複素環 (C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい) または C₃ ~ 6 シクロアルキル (C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリールにより所望により置換されていてよい) であり；

40

または R³ および R⁴ が結合して、C₁ ~ 6 アルキル (N R^{5 5} R^{5 6} により所望により置換されていてよい) もしくは C₁ ~ 6 アルコキシにより所望により置換されていてよい 4- または 1,2 員環の単環式または二環式の環を形成し；当該環が所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリール基に所望により縮合してよく；

全ての前述のフェニル、アリールおよびヘテロアリール基が、独立して、ハロゲン、C F₃、O C F₃、シアノ、C O₂ H、OH、ニトロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C (O) (C₁ ~ 6 アルキル)、C (O)₂ (C₁ ~ 6 アルキル)、S (O)_r R^{2 5}、N R^{2 6} S (O)₂ R^{2 7}、S (O)₂ N R^{2 8} R^{2 9}、N H C (O) R^{3 0}、C (O) N R^{3 1} R^{3 2} もしくは N R^{5 3} R^{5 4} により所望により置換されていて

50

よく；

r が 0、1 もしくは 2 であり；

$R^{2\ 6}$ 、 $R^{2\ 8}$ 、 $R^{2\ 9}$ 、 $R^{3\ 0}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、 $R^{3\ 5}$ 、 $R^{3\ 6}$ 、 $R^{3\ 7}$ 、 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{3\ 9}$ 、 $R^{4\ 0}$ 、 $R^{4\ 1}$ 、 $R^{4\ 2}$ 、 $R^{4\ 3}$ 、 $R^{4\ 4}$ 、 $R^{4\ 5}$ 、 $R^{4\ 6}$ 、 $R^{4\ 7}$ 、 $R^{4\ 8}$ 、 $R^{4\ 9}$ 、 $R^{5\ 0}$ 、 $R^{5\ 1}$ 、 $R^{5\ 2}$ 、 $R^{5\ 3}$ 、 $R^{5\ 4}$ 、 $R^{5\ 5}$ もしくは $R^{5\ 6}$ が、独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 7}$ が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。]

の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0017】

さらなる態様では、本発明は、 R^1 および R^2 が、独立して、水素もしくはメチルである式 (I) の化合物を提供する。またさらなる態様では、本発明は、 R^1 および R^2 が両方とも水素である式 (I) の化合物を提供する。

10

【0018】

もう一つの態様では、本発明は、T が CH_2 もしくは CH_2CH_2 である式 (I) の化合物を提供する。なおさらなる態様では、本発明は、T が CH_2 である式 (I) の化合物を提供する。

【0019】

さらなる態様では、本発明は、A が所望により置換されていてよいフェニル (例えば、未置換のフェニルまたは一つもしくはそれ以上の同一のまたは異なる：ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシもしくは $S(O)_2(C_1 \sim 4$ アルキル) により置換されるフェニル) である式 (I) の化合物を提供する。なおさらなる態様では、A は未置換のフェニルである。

20

【0020】

なおさらなる態様では、本発明は、A が所望により置換されていてよいフェニルであって、T および X が、A のフェニル環の上でメタもしくはパラに配置される (例えば、メタに配置される) 式 (I) の化合物を提供する。なおさらなる態様では、A が所望により置換されていてよいフェニルであって、T および X が、A のフェニル環の上でメタもしくはパラに配置されて (例えば、メタに配置される)；Y が結合であって；W が結合もしくは CH_2 (例えば、W は結合である) である。

【0021】

もう一つの態様では、本発明は、Y が結合または所望により置換されていてよいフェニル (例えば、未置換のフェニルまたは一つもしくはそれ以上の同一のまたは異なる：ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシもしくは $S(O)_2(C_1 \sim 4$ アルキル) により置換されるフェニル) である式 (I) の化合物を提供する。さらなる態様では、Y が結合である。

30

【0022】

なおもう一つの態様では、本発明は、 $R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ が、独立して、水素もしくはメチルである式 (I) の化合物を提供する。またさらなる態様では、本発明は、 $R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ が両方とも水素である式 (I) の化合物を提供する。

【0023】

またさらなる態様では、本発明は、W が結合である式 (I) の化合物を提供する。もう一つの態様では、本発明は、W が CH_2 である式 (I) の化合物を提供する。

40

さらなる態様では、本発明は、 R^3 が水素である式 (I) の化合物を提供する。

【0024】

またさらなる態様では、本発明は、 R^4 が、一つもしくはそれ以上の： $C_1 \sim 6$ アルコキシ、所望により置換されていてよいフェニル (例えば、未置換のフェニルまたは1もしくは2個の：ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シアノ、 CF_3 もしくは OCF_3 により置換されるフェニル) または所望により置換されていてよいヘテロアリール (例えば、所望により置換されていてよいインドリルもしくは所望により置換されていてよいピリジニル) により置換される $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R^4 が、所望

50

により置換されていてよいフェニル(例えば、ハロゲンにより所望により置換されていてよいフェニル)により置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである式(I)の化合物を提供する。

【0025】

さらなる態様では、本発明は、 R^4 が、一つもしくはそれ以上の： $C_1 \sim 6$ アルコキシ、所望により置換されていてよいフェニル(例えば、ハロゲンもしくは $C_1 \sim 4$ アルコキシにより所望により置換されていてよいフェニル)または所望により置換されていてよいヘテロアリール(例えば、所望により置換されていてよいインドリルもしくは所望により置換されていてよいピリジニル)により置換される $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R^4 が、所望により置換されていてよいフェニル(例えば、ハロゲンにより所望により置換

10

【0026】

まださらなる態様では、本発明は、 R^4 が、所望により置換されていてよいフェニル(例えば、未置換のフェニルまたは1もしくは2個の：ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シアノ、 CF_3 もしくは OCF_3 により置換されるフェニル)により置換される $C_1 \sim 6$ アルキル($C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、 CH_2 のような)である式(I)の化合物を提供する。

【0027】

もう一つの態様では、本発明は、 R^4 が、未置換のベンジルであるかまたはベンジル(ここで、フェニル環は1もしくは2個(例えば1個)の：ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C_1 \sim 4$ アルコキシにより置換される)である式(I)の化合物を提供する。

20

【0028】

なおもう一つの態様では、本発明は、 R^3 および R^4 が結合して、 $C_1 \sim 6$ アルキル($NR^{55}R^{56}$ により所望により置換されていてよい)または $C_1 \sim 6$ アルコキシにより所望により置換されていてよい4もしくは12員環の単環式または二環式の環を形成し；当該環が所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリール基に任意に縮合している式(I)の化合物を提供する。 R^{55} および R^{56} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、水素もしくは $C_1 \sim 4$ アルキル)である。

30

【0029】

もう一つの態様では、本発明は、 R^3 および R^4 が結合して、 $C_1 \sim 6$ アルキル($NR^{55}R^{56}$ により所望により置換されていてよい)もしくは $C_1 \sim 6$ アルコキシにより所望により置換されていてよい4～12員環の単環式または二環式の環を形成し；当該環が所望により置換されていてよいアリールもしくは所望により置換されていてよいヘテロアリール基に任意に縮合している式(I)の化合物を提供する。 R^{55} および R^{56} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、水素もしくは $C_1 \sim 4$ アルキル)である。

【0030】

さらなる態様では、本発明は、 R^3 および R^4 が結合して、未置換である4～12員環の単環式の環(例えば、5もしくは6員環のような：5、6、7または8員環の環)を形成する式(I)の化合物を提供する。

40

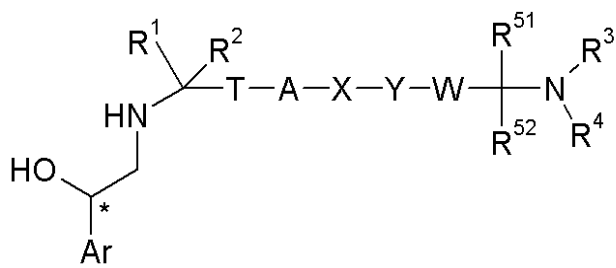
【0031】

もう一つの態様では、本発明は、 R^3 および R^4 が結合して、5員環の環を形成し、当該環が所望により置換されていてよいフェニル基に縮合している式(I)の化合物を提供する。かくして、 R^3 および R^4 、ならびにそれにそれらが結合する窒素は、例えば、1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル基を形成する。

【0032】

なおもう一つの態様では、本発明は、式(I)[式中、下に示される式(I)の表示における星印の炭素は、(R)絶対立体化学を有する]の化合物を提供する。

【化 5】



【 0 0 3 3 】

10

本発明の化合物の例は以下である：

7-〔2-〔2-(3-〔2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1 R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-〔2-(2-{3-〔(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1 R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-〔2-(2-{3-〔(2-クロロベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1 R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

20

7-〔2-〔2-(3-〔2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1 R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-〔1 R-ヒドロキシ-2-〔2-〔3-〔(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-〔1 R-ヒドロキシ-2-〔2-3-〔2-(7-メチル-1 H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]-メチル]-フェニル)-エチルアミノ]-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

30

7-〔2-〔2-(3-〔2-(2-クロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1 R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-〔2-〔2-(3-〔2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1 R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-〔1 R-ヒドロキシ-2-(2-{3-〔(2 R-フェニルシクロプロピ-1 S-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-〔2-〔2-(3-〔2 S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1 R-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1 R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

40

4-ヒドロキシ-7-〔1 R-ヒドロキシ-2-(2-{3-〔(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

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

4-ヒドロキシ-7-〔1 R-ヒドロキシ-2-(2-{3-〔(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン；

50

【0034】

7- {2-[3-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-プロピルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7- {2-[2-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-フェニルエチル)アミノメチル]フェニル}-エチルアミノ)エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7- {2-[2-(4-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7- {2-[2-(4-{[2-(2-フルオロフェニル)エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7- {2-[2-(4-{[2,2-ジフェニルエチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{2-[2-(4-{[2-(2-メトキシフェニル)エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]メチル}-フェニル)エチルアミノ]エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2-(2-ピリジル)エチルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-[(2S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1R-イルアミノ)メチル]フェニル}エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

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

7- {2-[2-(2-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{2'-[(3-イソプロポキシ-プロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-({2-[2'-({[1R-フェニルエチル]アミノ}メチル)ビフェニル-4-イル]エチル}アミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;

7-(2-{2-[3'-(1,3-ジヒドロ-イソ-インドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-(2-{2-[3'-(ベンジルアミノ-メチル)-ビフェニル-3-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7- {2-[2-(3-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-4-メオキシフェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

10

20

30

40

50

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

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(メチル-フェネチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

10

【0035】

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

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

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(イソブチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

20

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(イソブトキシプロピルアミノ)メチル]フェニル}エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{2'-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-(2-(3-{[(2-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ)-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

30

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-エチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-(2-{2-[3-(2-シクロヘキシルアミノ-エチル)-フェニル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

40

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-(2-{2-[3-(2-アゼパン-1-イル-エチル)-フェニル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

50

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

【0036】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-ピペリジン-1-イルメチル}フェニル)エチルアミノ)-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピルアミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-アミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{2-メトキシ}エチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-ヒドロキシエチルアミノ}メチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-ピリジン-2-イル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ヒドロキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

7-[2-(2-{3-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[(ピリジン-2-イルメチル]-アミノ)-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

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

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-イソプロボキシ-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

【0037】

7-[2-(2-{3-[(2-エトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン;

10

20

30

40

50

4-ヒドロキシ-7-[1-R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[(2-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

7-{2-[2-(3-アゼパン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

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

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

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

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；もしくは、

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン；

またはその薬学的に許容される塩。

【0038】

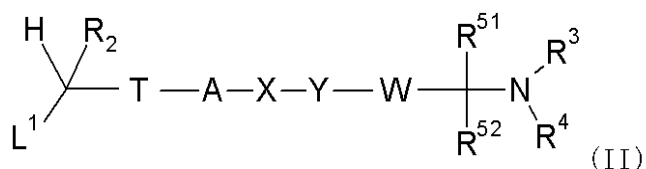
本発明はさらに、個別の化合物として上で表示される化合物のそれぞれ、もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0039】

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

(a) R¹が水素を表して、R³およびR⁴が水素を表さないときには、式(II)

【化6】



10

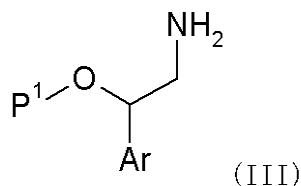
20

30

40

[式中、 L^1 が脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンスルホネート)を表して、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および、 R^{52} が、式(I)で定義される通りである]の化合物を、式(III)

【化7】



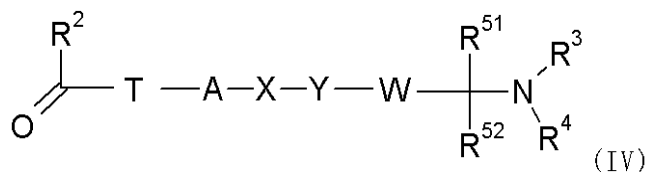
10

[式中、 A_r が式(I)で定義される通りであり、 P^1 は水素もしくは保護基(例えば、tert-ブチルジメチルシリル)である]の化合物、またはその適当な塩(例えば、臭化水素酸塩もしくは塩酸塩)と、塩基(例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン)の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体を用いて)；または

【0040】

(b) R^1 が水素を表して、 R^3 および R^4 が水素を表さないときには、式(IV)

【化8】



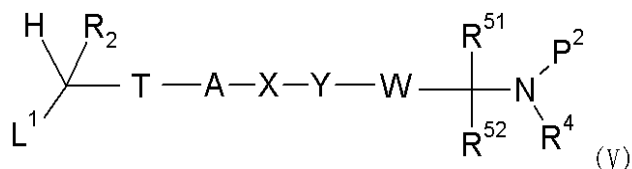
20

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(I)で定義される通りである]の化合物もしくはその適当な塩を、式(III)の化合物もしくはその適当な塩と適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で反応させるか；または

【0041】

(c) R^1 が水素を表して、 R^3 が水素を表すときには、式(V)

【化9】



30

[式中、 L^1 が脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンスルホネート)を表し、 P^2 が保護基(例えば、tert-ブチルカルバメート)を表して、 R^2 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および、 R^{52} が、式(I)で定義される通りである]の化合物を、式(III)の化合物、またはその適当な塩(例えば、臭化水素酸塩もしくは塩酸塩)と、塩基(例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン)の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、塩酸もしくはトリフルオロ酢酸との処理)；

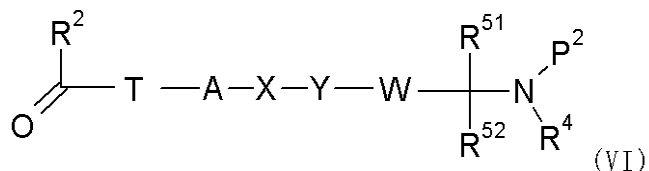
40

または

【0042】

(d) R^1 が水素を表して、 R^3 が水素を表すときには、式(VI)

【化 1 0】



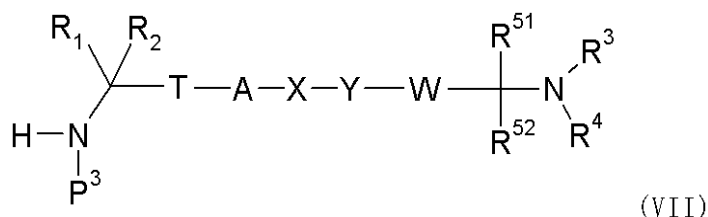
[式中、 R^2 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(I)で定義される通りであり、 P^2 は保護基(例えば、tert-ブチルカルバメート)を表す]の化合物を、式(III)の化合物、またはその適当な塩と適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、塩酸もしくはトリフルオロ酢酸との処理)；または

10

【0043】

(e) R^3 および R^4 が水素を表さないときには、式(VII)

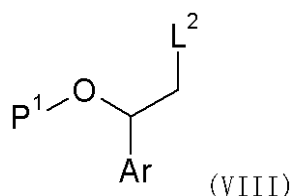
【化 1 1】



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(I)で定義される通りであり、 P^3 が水素もしくは活性化基(例えば、3-ニトロフェニルスルホニル)を表す]の化合物、またはその適当な塩を、式(VIII)

【化 1 2】



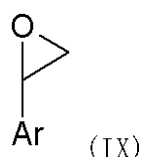
30

[式中、 Ar が式(I)で定義される通りであり、 L^2 が脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンズルホネート)を表して、 P^1 が式(III)の化合物で定義される通りである]の化合物、またはその適当な塩と、塩基(例えば、 P^3 が水素であるときには、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンであって、 P^3 が3-ニトロフェニルスルホニルであるときには、水素化ナトリウムもしくはリチウムジ-イソプロピルアミド)の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体、チオフェノール、チオ酢酸を用いて)；または

40

式(IX)

【化 1 3】

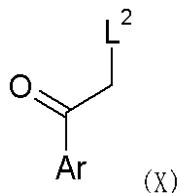


50

[式中、Arが式(I)で定義される通りである]の化合物、またはその適当な塩と、塩基(例えば、P³が水素であるときには、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンであって、P³が3-ニトロフェニルスルホニルであるときには、水素化ナトリウムもしくはリチウムジ-イソ-プロピルアミド)の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、トリフルオロ酢酸、チオフェノール、チオ酢酸を用いて)；または

式(X)

【化14】



10

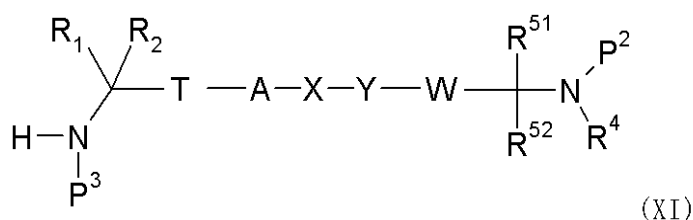
[式中、Arが式(I)で定義される通りであり、L²が脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンスルホネート)を表す]の化合物、またはその適当な塩と、塩基(例えば、P³が水素であるときには、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンであって、P³が3-ニトロフェニルスルホニルであるときには、水素化ナトリウムもしくはリチウムジ-イソ-プロピルアミド)の存在で、反応させ、その後ケトン還元し(例えば、水素化ホウ素ナトリウムもしくはボラン/キラル触媒複合体を用いて)、続いて保護基を除去するか(例えば、トリフルオロ酢酸、チオフェノール、チオ酢酸)；または

20

【0044】

(f) R³が水素を表すときには、式(XI)

【化15】



30

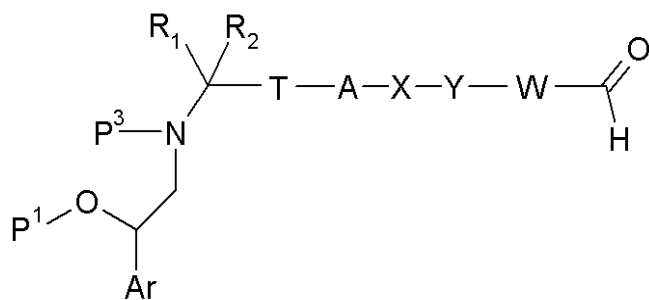
[式中、R¹、R²、R⁴、T、A、X、Y、W、R⁵¹およびR⁵²が、式(I)で定義される通りであり、P²は保護基(例えば、tert-ブチルカルバメート)を表す]の化合物を、式(VIII)、(IX)もしくは(X)の化合物、またはその適当な塩と、塩基(例えば、P³が水素であるときには、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンであって、P³が3-ニトロフェニルスルホニルであるときには、水素化ナトリウムもしくはリチウムジ-イソ-プロピルアミド)の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、トリフルオロ酢酸、チオフェノール、チオ酢酸を用いて)；または

40

【0045】

(g) R⁵¹およびR⁵²がそれぞれ水素を表すときには、式(XII)

【化 1 6】

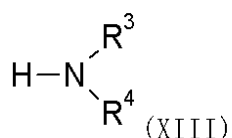


(XII)

10

[式中、Ar、R¹、R²、T、A、X、YおよびWが、式(I)で定義される通りであり、P¹が式(III)の化合物で定義される通りであり、P³が保護基(例えば、tert-ブチルカルバメートもしくは3-ニトロフェニルスルホニル)を表す]の化合物を、式(XIII)

【化 1 7】



(XIII)

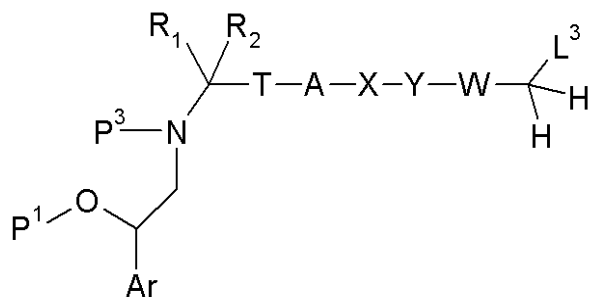
[式中、R³およびR⁴が式(I)で定義される通りである]の化合物、またはその適当な塩と、適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、塩酸もしくはトリフルオロ酢酸；チオフェノール、チオ酢酸との処理)；または

20

【0046】

(h) R^{5 1}およびR^{5 2}がそれぞれ水素を表すときには、式(XIV)

【化 1 8】



(XIV)

30

[式中、Ar、R¹、R²、T、A、XおよびWが、式(I)で定義される通りであり、P¹が式(III)の化合物で定義される通りであり、P³が保護基(例えば、tert-ブチルカルバメートもしくは3-ニトロフェニルスルホニル)を表し、L³が脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンズルホネート)を表す]の化合物を、式(XIII)、またはその適当な塩と、塩基(例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)の存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、トリフルオロ酢酸、チオフェノール、チオ酢酸)；

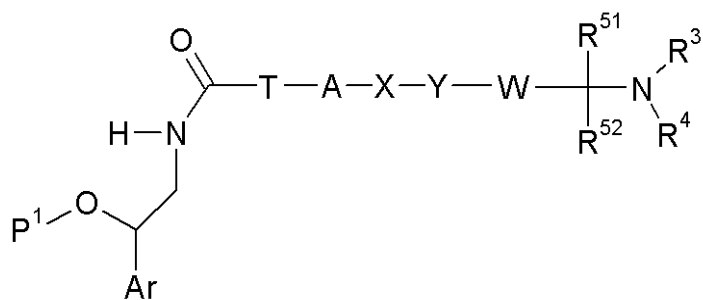
40

または

【0047】

(i) R¹およびR²がそれぞれ水素を表して、R³およびR⁴が水素を表さないときには、式(XV)

【化 19】



(XV)

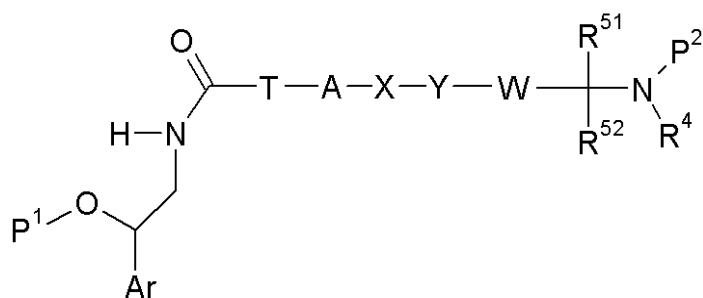
10

[式中、 R^3 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(I)で定義される通りであり、 P^1 が式(III)で定義される通りである]の化合物もしくはその適当な塩を、適当な還元剤(例えば、水素化アルミニウムリチウムもしくはボランテトラヒドロフラン複合体)と反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体を用いて)；または

【0048】

(j) R^1 および R^2 がそれぞれ水素を表して、 R^3 が水素を表すときには、式(XVI)

【化 20】



(XVI)

20

[式中、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(I)で定義される通りであり、 P^2 が式(XI)の化合物で定義される通りである]の化合物、適当な還元剤(例えば、水素化アルミニウムリチウムもしくはボランテトラヒドロフラン複合体)と反応させ、その後保護基を除去する(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体を用いて)；

30

ならびに所望により(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(I)もしくは(j)の後で、一つもしくはそれ以上の以下：

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

を行うこと、
を含む。

【0049】

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

40

【0050】

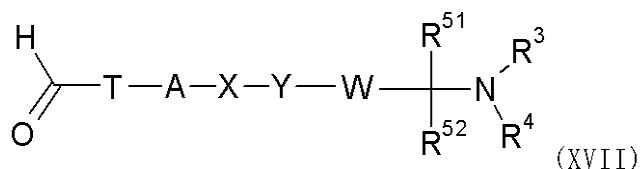
(b)、(d)および(g)法では、10重量%までの水を含有しているメタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸、 N -メチルピロリジノン、もしくは N,N -ジメチルホルムアミドおよび酢酸のような有機溶媒の中で、反応を便利に行い得る。

(i)および(j)法では、テトラヒドロフランのような有機溶媒の中で、例えば、0～80℃の範囲にある温度で、反応を便利に行い得る。

【0051】

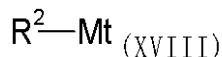
式(II)の化合物は、式(XVII)

【化 2 1】



[式中、 R^3 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(II)で定義される通りである]の化合物、もしくはその適当な塩を、式(XVIII)

【化 2 2】



[式中、 R^2 が式(II)で定義される通りであり、 Mt がリチウムもしくはマグネシウム、またはアルミニウムもしくはボロンのような金属(例えば、メチルリチウム、臭化メチルマグネシウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム)を表す]の化合物と、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランもしくはエーテルの中で、例えば、 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ の範囲にある温度で、反応させ、続いて生じたヒドロキシル基を適当な脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンスルホネート)に変換することにより、製造され得る。

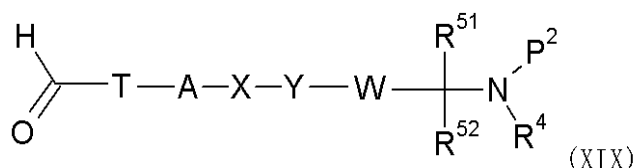
【0052】

式(IV)の化合物は、式(XVII)の化合物を、式(XVIII)の化合物と、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランもしくはエーテルの中で、例えば、 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ の範囲にある温度で、反応させ、続いて生じたヒドロキシル基を適当な酸化剤(例えば、Swern試薬)で酸化することにより、製造され得る。

【0053】

式(V)の化合物は、式(XIX)

【化 2 3】



[式中、 P^2 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(V)で定義される通りである]の化合物を、式(XVIII)の化合物と、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランもしくはエーテルの中で、例えば、 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ の範囲にある温度で、反応させ、続いて生じたヒドロキシル基を適当な脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートもしくはパラートルエンスルホネート)に変換することにより、製造され得る。

【0054】

式(VI)の化合物は、式(XVIII)の化合物を、式(XIX)の化合物と、反応させ、続いて生じたヒドロキシル基を、ジクロロメタン、 N , N -ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシドのような有機溶媒の中で、例えば、 $-78 \sim 60^\circ\text{C}$ の範囲にある温度で、適当な酸化剤(例えば、Swern試薬、Dess-Martin試薬もしくはクロロクロム酸ピリジニウム)で酸化することにより、製造され得る。

【0055】

式(VII)の化合物[式中、 R^1 が水素を表して、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 T 、 A 、 X 、 Y 、 W 、 R^{51} および R^{52} が、式(VII)で定義される通りである]は、

(a) 式(II)の化合物を、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、 N , N -ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシドの中で、例えば、 $25 \sim 85^\circ\text{C}$ の範囲にある温

10

20

30

40

50

度で、アジ化ナトリウムと反応させ、続いて生じたアジド化合物を、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランおよび水の中で、適当な還元剤(例えば、トリフェニルホスフィン)を用いて還元し、そして最終的にその後生じたアミンの保護(例えば、ピリジンのような塩基の存在で塩化3-ニトロフェニルスルホニルとの処理)により；または

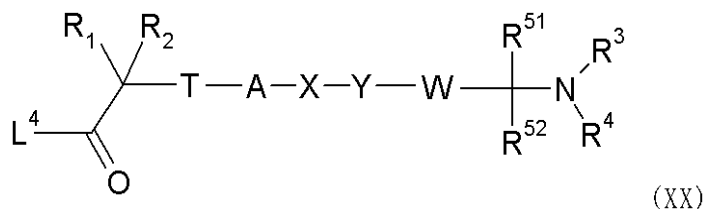
(b)式(IV)の化合物を、アミン(例えば、ベンジルアミン、 α -メチルベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミンもしくは2,4-メトキシベンジルアミン)と反応させ、続いて生じたイミンを、10重量%までの水を含有しているメタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸、N-メチルピロリジノンもしくはN,N-ジメチルホルムアミドおよび酢酸のような有機溶媒の中で、適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウムもしくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム)を用いて還元し、続いて生じたベンジル保護基を、有機溶媒、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、水、もしくはそれらの混合液の中で、25~80℃の範囲にある温度で、適切な試薬(例えば、水素および適当な触媒(炭の上のパラジウムもしくは水酸化パラジウム)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)、または硝酸アンモニウムセリウム(CAN))を用いて除去し、そして最終的に続いて生じたアミンの保護(例えば、ピリジンのような塩基の存在で塩化3-ニトロフェニルスルホニルとの処理)により；

製造され得る。

【0056】

式(VII)の化合物[式中、 R^1 および R^2 、 R^3 、 R^4 、T、A、X、Y、W、 R^{51} ならびに R^{52} が、式(VII)で定義される通りである]は、式(XX)

【化24】



[式中、 L^4 が脱離基(例えば、ヒドロキシルもしくは塩素)であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、T、A、X、Y、W、 R^{51} および R^{52} が、式(VII)で定義される通りである]の化合物を、 L^4 がヒドロキシルであるときには、アミン(例えば、トリエチルアミン)の存在で、有機溶媒、例えば、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、水、もしくはそれらの混合液の中で、25~100℃の範囲にある温度で、ジフェニルホスホンアジド、または L^4 が塩素であるときには、有機溶媒、例えば、エーテル、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、もしくはそれらの混合液の中で、25~100℃の範囲にある温度で、アジ化ナトリウム(Angewandte Chemie, 2005, 54, 5188)、のような試薬と反応させ、最終的に続いて生じたアミンの保護(例えば、ピリジンのような塩基の存在で塩化3-ニトロフェニルスルホニルとの処理)により、製造され得る。

式(III)、(VIII)、(IX)および(X)の化合物は、文献に既知であるかもしくは既知の技法を用いて製造され得る。

【0057】

式(XI)[式中、 R^1 が水素を表す]の化合物は、

(a)式(V)の化合物を、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシドの中で、例えば、25~85℃の範囲にある温度で、アジ化ナトリウムと反応させ、続いて生じたアジド化合物を、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランおよび水の中で、適当な還元剤(例えば、トリフェニルホスフィンもしくは水素)を用いて還元し、そして最終的に続いて生じたアミンの保護(例えば、ピリジンのような塩基の存在で塩化3-ニトロフェニルスルホニルとの処理)により；または

(b)式(VI)の化合物を、アミン(例えば、ベンジルアミン、 α -メチルベンジルアミン

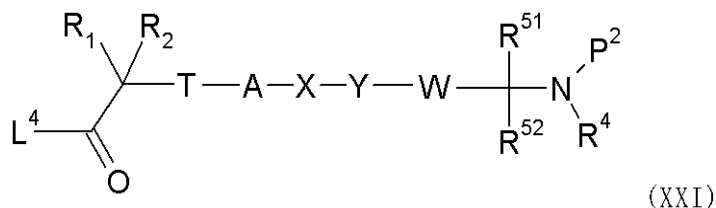
、4-メトキシベンジルアミンもしくは2,4-メトキシベンジルアミン)と反応させ、続いて生じたイミンを、10重量%までの水を含むメタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸、N-メチルピロリジノン、もしくはN,N-ジメチルホルムアミドおよび酢酸のような有機溶媒の中で、適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム)を用いて還元し、続いて生じたベンジル保護基を、有機溶媒、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、水、もしくはそれらの混合液の中で、25～80℃の範囲にある温度で、適切な試薬(例えば、水素および適当な触媒(炭の上のパラジウムもしくは水酸化パラジウム)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)、または硝酸アンモニウムセリウム(CAN))を用いて除去し、最終的に続いて生じたアミンの保護(例えば、ピリジンのような塩基の存在で塩化3-ニトロフェニルスルホニルとの処理)により

製造され得る。

【0058】

式(XI)の化合物は、式(XXI)

【化25】



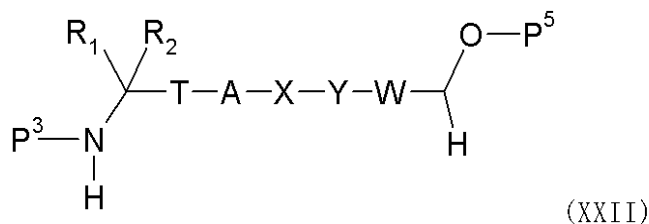
[式中、 L^4 が脱離基(例えば、ヒドロキシルもしくは塩素)であり、 R^1 、 R^2 、 P^2 、 R^4 、T、A、X、Y、W、 R^{51} および R^{52} が、式(XI)で定義される通りである]の化合物を、 L^4 がヒドロキシルであるときには、アミン(例えば、トリエチルアミン)の存在で、有機溶媒、例えば、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、水、もしくはそれらの混合液の中で、25～100℃の範囲にある温度で、ジフェニルホスホンアジド、または L^4 が塩素であるときには、有機溶媒、例えば、エーテル、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、もしくはそれらの混合液の中で、25～100℃の範囲にある温度で、アジ化ナトリウム(Angewandte Chemie, 2005, 54, 5188)、のような試薬と反応させ、最終的に続いて生じたアミンの保護(例えば、ピリジンのような塩基の存在で塩化3-ニトロフェニルスルホニルとの処理)により、製造され得る。

【0059】

式(XII)の化合物は、

(a)式(XXII)

【化26】



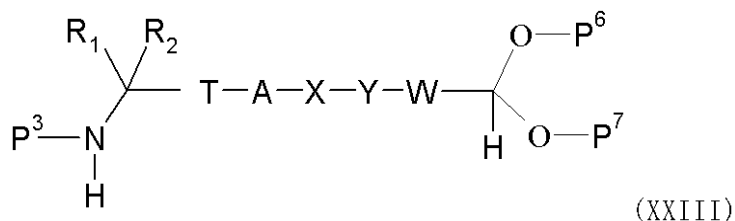
[式中、 P^5 が水素もしくは保護基(例えば、tert-ブチルジメチルシリル、テトラヒドロピラン)であって、 R^1 、 R^2 、 P^3 、T、A、X、YおよびWが、式(XII)で定義される通りである]の化合物を、式(VIII)、(IX)もしくは(X)の化合物、またはその適当な塩と、塩基(例えば、 P^3 が水素のときには、炭酸カリウム、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンおよび P^3 が3-ニトロフェニルスルホニルであるときには、水素化ナトリウムもしくはリチウムジ-イソ-プロピルアミド)の存在で、N,N-ジメ

チルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、エタノール、n-ブタノールもしくはジメチルスルホキシドのような有機溶媒の中で、例えば、50～140℃の範囲にある温度で、反応させ、保護基を適切な選択的除去し(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体、フッ化テトラブチルアンモニウム、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)、生じたアルコールを適当な酸化剤(クロロクローム酸ピリジニウム、Dess-martin試薬もしくはSwern試薬)で相当するアルデヒドへ酸化することにより；または

【0060】

(b)式(XXIII)

【化27】



10

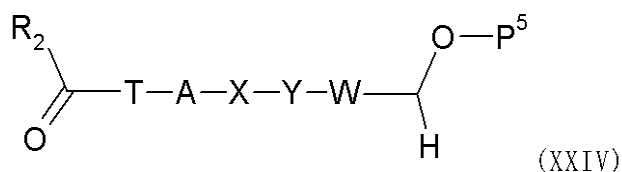
[式中、P⁶およびP⁷が非環式もしくは環式のカルボニル保護基(例えば、ジメトキシもしくはジエトキシアセタール、1,3-ジオキソランまたは1,3-ジオキサン)を表して、R¹、R²、P³、T、A、X、YおよびWが、式(XII)で定義される通りである]の化合物を、式(VIII)、(IX)もしくは(X)の化合物、またはその適当な塩と、塩基(例えば、P³が水素のときには、炭酸カリウム、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンおよびP³が3-ニトロフェニルスルホンルであるときには、水素化ナトリウムもしくはリチウムジ-イソ-プロピルアミド)の存在で、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、エタノール、n-ブタノールもしくはジメチルスルホキシドのような有機溶媒の中で、例えば、50～140℃の範囲にある温度で、反応させ、その後保護基を除去することにより(例えば、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)；または

20

【0061】

(c)R¹が水素を表すときには、式(XXIV)

【化28】



30

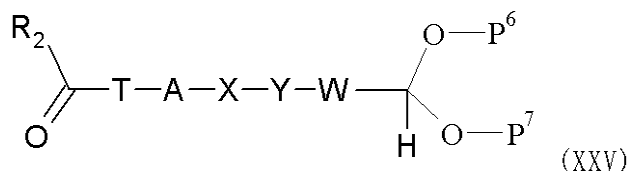
[式中、P⁵が水素もしくは保護基(例えば、tert-ブチルジメチルシリル、テトラヒドロピラン)であって、R²、T、A、X、YおよびWが、式(XII)で定義される通りである]の化合物を、式(III)の化合物、またはその適当な塩と、適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で、10重量%までの水を含むメタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸、N-メチルピロリジノンもしくはN,N-ジメチルホルムアミドおよび酢酸のような有機溶媒の中で、反応させ、続いて保護基を適切な選択的除去し(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体、フッ化テトラブチルアンモニウム、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)、生じたアルコールを適当な酸化剤(クロロクローム酸ピリジニウム、Dess-martin試薬もしくはSwern試薬)で相当するアルデヒドに酸化することにより；または

40

【0062】

(d)R¹が水素を表すときには、式(XXV)

【化 2 9】



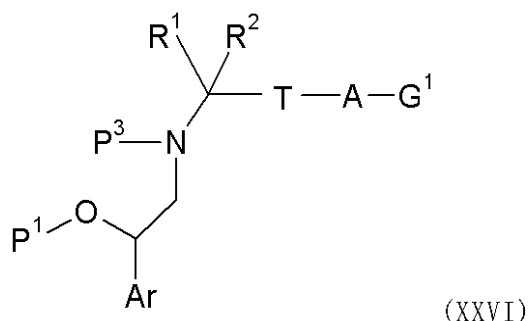
[式中、 P^6 および P^7 が非環式もしくは環式のカルボニル保護基(例えば、ジメトキシもしくはジエトキシアセタール、1,3-ジオキソランまたは1,3-ジオキサン)を表して、 R^2 、 T 、 A 、 X 、 Y および W が、式(XII)で定義される通りである]の化合物を、式(I II)の化合物、またはその適当な塩と、適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で、10重量%までの水を含む含有しているメタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸、 N -メチルピロリジノンもしくは N , N -ジメチルホルムアミドおよび酢酸のような有機溶媒の中で、反応させ、その後保護基を除去することにより(例えば、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)；または

10

【0063】

(e) A および Y が結合を表さないで、 X が結合を表すときには、式(XXVI)

【化 3 0】



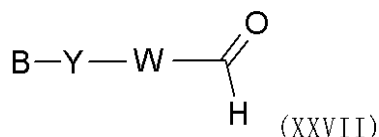
20

[式中、 Ar 、 T 、 A 、 R^1 、 R^2 、 P^1 および P^3 が、式(XII)で定義される通りであり、 G^1 がハロゲン原子(例えば、臭化物)もしくはスルホネート(例えば、トリフレート、ノナフレート)である]の化合物を、

30

1-式(XXVII)

【化 3 1】

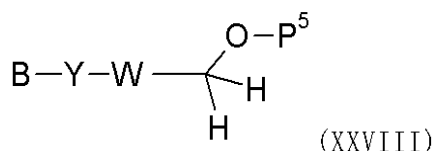


[式中、 Y および W が、式(XII)で定義される通りであり、 B がボロン酸、非環式もしくは環式のボロネート官能性(例えば、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{B}(\text{OMe})_2$ 、ボロン酸ピナコールエステル($\text{B}(\text{OMe}_2)_2$)またはトリフルオロボレート塩(例えば、 BF_3K^-)を表す]の化合物、またはその適当な塩と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させること

40

2-式(XXVIII)

【化 3 2】

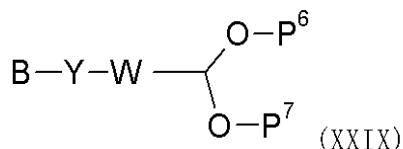


50

[式中、YおよびWが、式(XII)で定義される通りであり、Bが上で定義される通りであり、 P^5 が式(XXII)で定義される通りである]の化合物、またはその適当な塩と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させ、最終的に続いて保護基を適切な選択的除去し(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体、フッ化テトラブチルアンモニウム、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)、生じたアルコールを適当な酸化剤(クロロクロム酸ピリジニウム、Dess-martin試薬もしくはSwern試薬)で相当するアルデヒドに酸化し、

3-式(XXIX)

【化33】



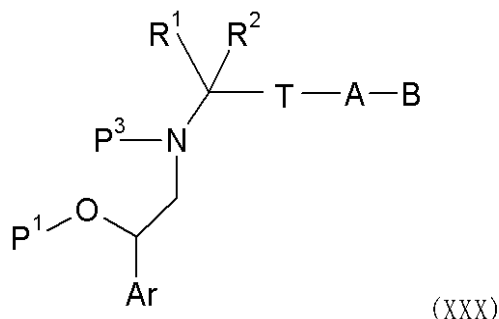
10

[式中、YおよびWが、式(XII)で定義される通りであり、Bが式(XXVII)の化合物で定義される通りであり、 P^6 および P^7 が式(XXIII)で定義される通りである]の化合物、またはその適当な塩と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)；

【0064】

(f) AおよびYが結合を表さないで、Xが結合を表すときには、式(XXX)

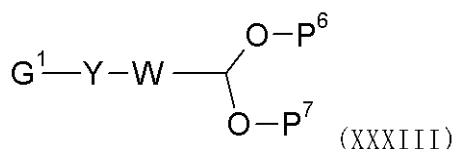
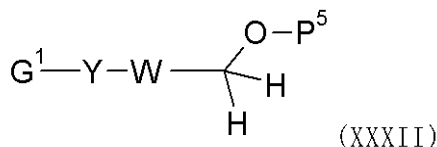
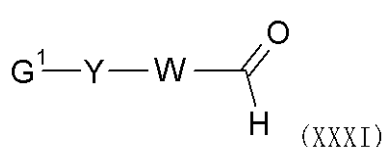
【化34】



30

[式中、Ar、T、A、 R^1 、 R^2 、 P^1 および P^3 が、式(XII)で定義される通りであり、Bが式(XXVII)の化合物で定義される通りである]の化合物を、式(XXXI)、(XXXII)もしくは(XXXIII)

【化35】



40

[式中、YおよびWが、式(XII)で定義される通りであり、 G^1 が式(XXVI)の化合物で定義される通りであり、 P^5 が式(XXII)の化合物で定義される通りであり、 P^6 および P^7 が式(XXIII)で定義される通りである]の化合物と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させ、その後保護基を除去する(例えば、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)

ことにより製造することができる。

【0065】

50

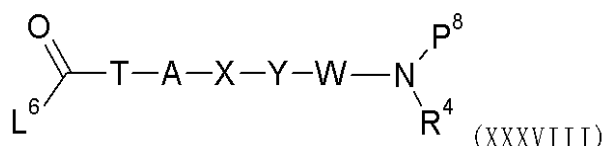
式(XIV)の化合物は、式(XII)の化合物、もしくは前駆体を、上に記述するように、例えば、アルデヒドのアルコールへの還元(例えば、水素化ホウ素ナトリウム)、保護基の適切な選択的除去(例えば、フッ化水素酸-ピリジン複合体、フッ化テトラブチルアンモニウム、希塩酸もしくはメタノール中のamberlyst-15樹脂)およびアルコールの適当な脱離基(例えば、ハロゲン、メシレート、トシレート)への変換のような適切な一連の反応を選んで、式(XII)の化合物に変換することにより製造することができる；または

【0066】

式(XV)および式(XVI)の化合物は、

(a) 式(XXXVIII)

【化36】



[式中、T、A、X、Y、WおよびR⁴が、式(XV)で定義される通りであり、P⁸が式(XV)の化合物で定義されるようにR³かもしくは式(XVI)の化合物で定義されるようにP²のいずれかを表して、L⁶がヒドロキシルもしくは脱離基(例えば、塩素)を表す]の化合物を、式(III)の化合物、またはその適当な塩と、反応させ

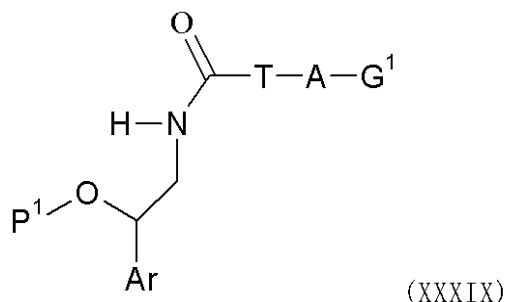
L⁶がヒドロキシルを表すときには、活性化剤、例えば、カルボジイミダゾールもしくはヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HATU)の存在で、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはジクロロメタンの中で、例えば、0~60℃の範囲にある温度で、反応を便利に行う。

L⁶が塩素を表すときには、塩基、例えば、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン、の存在で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタンもしくはテトラヒドロフラン、の中で、例えば、0~25℃の範囲にある温度で、反応を便利に行う。または

【0067】

(b) AおよびYが結合を表さないで、Xが結合を表すときには、式(XXXIX)

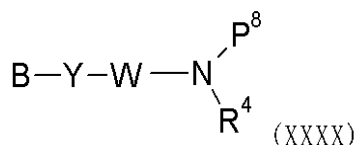
【化37】



[式中、Ar、T、A、およびP¹が、式(XV)で定義される通りであり、G¹が式(XXVI)で定義される通りである]の化合物を、

1-式(XXXX)

【化38】



[式中、Y、R⁴、WおよびP⁸が、式(XXXVIII)で定義される通りであり、Bが式(XXVII)の化合物で定義される通りである]の化合物と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なりガンドの存在で、反応させ、その後保護基を除去するか(例えば、フッ化水素酸、フ

10

20

30

40

50

ッ化テトラブチルアンモニウムもしくはトリフルオロ酢酸との処理)；または、

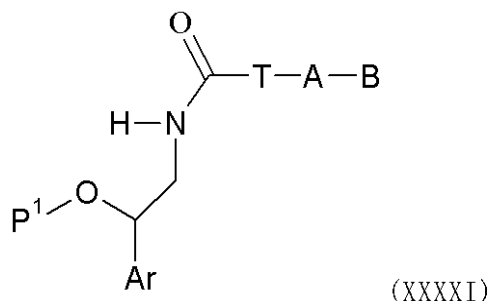
2-式(XXVII)、(XXVIII)もしくは(XXIX)の化合物と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させ、最終的に続いて保護基を選択的に除去するおよび／または酸化工程に付し、続いて式(XIII)の化合物、もしくはその適当な塩と適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で反応させ、続いて保護基を除去するか(例えば、フッ化水素酸、フッ化テトラブチルアンモニウムもしくはトリフルオロ酢酸との処理)；または

【0068】

(c) A および Y が結合を表さないで、X が結合を表すときには、式(XXXXI)

10

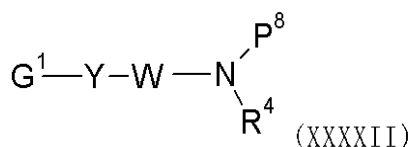
【化39】



[式中、Ar、T、A、およびP¹が、式(XV)で定義される通りであり、Bが式(XXVII)で定義される通りである]の化合物を、式(XXXXII)

20

【化40】



[式中、Y、R⁴、WおよびP⁸が、式(XXXX)で定義される通りであり、G¹が式(XXV)の化合物で定義される通りである]の化合物と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させ、最終的に続いて保護基を除去するか；または

30

(d) A および Y が結合を表さないで、X が結合を表すときには、式(XXXXI)の化合物を、式(XXXI)、(XXXII)もしくは(XXXII)と、適当な遷移金属触媒および最終的に適当なリガンドの存在で、反応させ、最終的に続いて保護基を選択的に除去するおよび／または酸化工程に付し、続いて式(XIII)の化合物、もしくはその適当な塩と適当な還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、または適当なパラジウム炭素もしくは酸化パラジウム触媒の存在で水素)の存在で反応させ、続いて保護基を除去する(例えば、フッ化水素酸、フッ化テトラブチルアンモニウムもしくはトリフルオロ酢酸との処理)

ことによる同様な方法により、製造することができる。

【0069】

40

式(XII)、(XV)および(XVI)の化合物の製造では、遷移金属触媒を伴っている上の反応は、文献で良く確立されている(例えば：Tetrahedron. Lett. 2006, 47, 1525; Tetrahedron. Lett. 2005, 61, 3835; Tetrahedron. Lett. 2004, 45, 8225およびその中で引用される参考文献)。それらを数多くの反応条件下に実施することができ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)もしくはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)のような触媒を伴い得る。反応は、トリ(フェニル)ホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、S-Phos、X-Phosのような適当なリガンドの存在を最終的に必要として、トリエチルアミン、炭酸塩(例えば、ナトリウム、カリウム、セシウム)、フッ化カリウム、リン酸塩(例えば、リン酸カリウム)のような塩基の存在で、トルエン、水、エタノール、メタノール、t

50

tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、もしくはそれらの混合液のような有機溶媒の中で、一般的に実施されて、25～140℃の温度の範囲で、便利に実施される。加えて、ニッケルおよびコバルトのような他の遷移金属をまた使用することができる(Tetrahedron. Lett. 2005, 46, 2849; Chem. Lett. 2004, 33, 1740およびその中で引用される参考文献)。

【0070】

また、上の方法は、簡単な酸化および還元工程を指して、これらは、文献で良く確立された標準条件(例えば、Dess-Martin、Swern、クロロクロム酸ピリジウム、三酸化硫黄ピリジニウム複合体酸化)下に実施される。それらは、ジクロロメタンのような有機溶媒の中で、-78～50℃の温度の範囲で、便利に実施される(Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section B: Organic Chemistry 2004, 100, 51-70)。

10

【0071】

式(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)および(XXXXII)の化合物は、市販されているか、文献で既知であるか、または上述の方法の一つを用いてもしくは公知の技法を用いて当業者により容易に製造され得るかの何れかである。

【0072】

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

20

【0073】

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

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

【0074】

30

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

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

40

【0075】

2. 骨および関節：原発性のおよび、例えば、先天性股関節形成異常に続発性の両方の、変形性関節炎/骨関節症に関連するかもしくはそれを含む関節炎；頸部および腰部脊椎炎、ならびに腰痛および頸部痛；骨粗鬆症；関節リウマチおよびスティル病；強直性脊椎

50

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

【0076】

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

【0077】

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

【0078】

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

【0079】

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

【0080】

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

【0081】

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

【0082】

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

【0083】

10. 中枢神経系：アルツハイマー病ならびにクロイツフェルト・ヤコブ病および新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を含む他の認知障害；アミロイド症；多発性硬化症およ

10

20

30

40

50

び他の脱髄性症候群；脳のアテローム性動脈硬化症および血管炎；一過性動脈炎、重症筋無力症；内臓痛、頭痛、片頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節痛および骨痛、がんおよび腫瘍侵襲から起こる疼痛、糖尿病性の、帯状疱疹後の、およびHIV随伴性のニューロパシーを含む神経因性疼痛症候群を含む急性のおよび慢性の疼痛(中枢のもしくは末梢の由来にかかわらず急性の、間欠性の、または持続性の)；神経サルコイドーシス；悪性腫瘍性の、感染性の、もしくは自己免疫の過程の中枢のおよび末梢の神経系合併症；

【0084】

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

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

14. 腫瘍：転移性疾患および腫瘍再発、ならびに新生物随伴症候群の予防および処置を含む；前立腺がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、膵がん、腸がんおよび結腸がん、胃がん、皮膚がんおよび脳腫瘍および骨髄を冒す悪性疾患(白血病を含む)およびホジキンのおよび非ホジキンのリンパ腫のようなリンパ球成長系を冒す悪性疾患を含む普通のがんの処置；ならびに

【0088】

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

【0089】

かくして、本発明は、治療での使用のための、上記で定義の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0090】

さらなる態様において、本発明は、治療での使用用の医薬品の製造における、上記で定義の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。

【0091】

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

【0092】

予防は、問題の疾患もしくは状態に以前罹患したか、または罹患するリスクが大であると考えられる人の処置に特に妥当であると期待されている。特定の疾患もしくは状態を発症するリスクにある人としては、疾患もしくは状態の家族歴を有する者、または遺伝子的な検査もしくはスクリーニングにより疾患もしくは状態を発症する感受性が特に高いと確認されてきた者が含まれる。

【0093】

本発明はまたさらに、以前に定義されるように、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩の治療的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む炎症性の疾患もしくは状態(可逆性閉塞性気道疾患もしくは状態を含む)を処置するか、またはそ

10

20

30

40

50

のリスクを低減する方法を提供する。

【0094】

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

【0095】

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

10

【0096】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩はそれら自身で使用され得るが、その中で式(I)の化合物/塩(活性成分)が薬学的に許容されるアジュバント、希釈物もしくは担体と関連している医薬組成物の型で一般的に投与されるであろう。適当な医薬製剤の選択および調製のための従来の手順は、例えば、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”、M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記述されている。

【0097】

20

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

【0098】

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

【0099】

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

30

【0100】

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

【0101】

本発明の化合物の乾燥粉剤製剤および加圧H F Aエアゾールは、経口のもしくは経鼻の吸入により投与され得る。吸入のためには、化合物は望ましくは超微粒子状にされる。超微粒子状の化合物は好ましくは、 $10\mu\text{m}$ 以下の質量中央半径を有して、 $\text{C}_8\sim\text{C}_{20}$ 脂肪酸もしくはその塩、(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキル糖、過フッ素化もしくはポリエトキシ化界面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤、のような分散剤の助けで噴射剤の混合液の中に懸濁され得る。

40

【0102】

本発明の化合物は、乾燥粉剤吸入器によりまた投与され得る。吸入器は、単回のもしくは多回の投与吸入器であり得て、呼吸作動乾燥粉剤吸入器であり得る。

【0103】

一つの可能性は、本発明の超微粒子状の化合物を担体物質、例えば、単糖、二糖もしくは

50

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

【0104】

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

10

【0105】

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

20

【0106】

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

【0107】

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

30

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

【0108】

それ故に、本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤が、同時にもしくは逐次的にまたはリストされる状態の一つもしくはそれ以上の処置のための、別の治療剤もしくは薬剤との併用製剤として投与される、併用療法に関する。

【0109】

特に、(限定するものではないが)関節リウマチ、骨関節炎、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬、および炎症性大腸疾患のような炎症性疾患の処置のために、本発明の化合物を以下の薬剤と併用し得る：局所投与もしくは全身投与によるかに関わらず、非選択的シクロオキシゲナーゼCOX-1/COX-2阻害剤(ピロキシカム、ジクロフェナク；ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンのようなプロピオン酸；メフェナム酸のようなフェナメート、インドメタシン、スリニダク、アザプロバゾン、フェニルブタゾンのようなピラズロン、アスピリンのようなサリチル酸エステル、のような)を含む非ステロイド系抗炎症剤(以下NSAIDと呼称)；シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与体(CINOD)；グルココルチコステロイド(局所の、経口の、筋肉内の、静脈内の、もしくは関節内のルート

40

50

により投与されるかに関わらず)；メトトレキセート；レフルノミド；ヒドロキシクロロキン；d-ペニシラミン；オーラノフィンまたは他の非経口的なもしくは経口的な金製剤；鎮痛剤；ジアセレイン；ヒアルロン酸誘導体のような関節内投与治療；ならびにグルコサミンのような栄養補給剤。

【0110】

本発明はまたさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、のアルファ-、ベータ-およびガンマインターフェロンを含むサイトカインまたはサイトカイン機能のアゴニストもしくはアンタゴニスト(S O C S系のモジュレーターのようなサイトカイン情報伝達経路に作用する薬剤を含む)；インスリン様成長因子I型(I G F-1)；I L-1~17を含むインターロイキン(I L)およびアナンキラのようなインターロイキンアンタゴニストもしくは阻害剤；抗T N Fモノクローナル抗体(例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、およびC D P-870)のような腫瘍壊死因子アルファ(T N F- α)阻害剤ならびにイムノグロブリン分子(エタネルセプトのような)を含むT N F受容体アンタゴニストおよびベントキシフィリンのような低分子量薬剤と一緒に併用に関する。

10

【0111】

加えて本発明は、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、のBリンパ球(C D 20(リツキシマブ)、M R A-a I L 16 RおよびTリンパ球、C T L A 4-I g、H u M a x I 1-15のような)を標的とするモノクローナル抗体との併用に関する。

【0112】

本発明はまたさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、のC C R 1、C C R 2、C C R 2 A、C C R 2 B、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、C C R 10およびC C R 11(C-Cファミリーについて)；C X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4およびC X C R 5(C-X-Cファミリーについて)ならびにC-X₃-CファミリーについてC X₃ C R 1のアンタゴニストのようなケモカイン受容体機能のモジュレーターとの併用に関する。

20

【0113】

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

30

【0114】

本発明はまたさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、ならびにジレウトン；A B T-761；フェンレウトン；テボキサリン；アボット-79175；アボット-85761；N-(5位置換)-チオフェン-2-アルキルスロホンアミド；2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールヒドラゾン；ゼネカZ D-2138のようなメトキシテトラヒドロピラン；化合物S B-210661；L-739,010のようなピリジニル置換2-シアロナフタレン化合物；L-746,530のような2-シアノキノリン化合物；またはM K-591、M K-886、およびB A Y x 1005のようなインドールもしくはキノリン化合物；のようなロイコトリエン生合成阻害剤、5-リボキシゲナーゼ(5-L O)阻害剤または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(F L A P)アンタゴニストの併用に関する。

40

【0115】

本発明はさらに、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩、ならびにL-651,392のようなフェノチアジン-3-1；C G S-25019cのようなアミジノ化合物；オンタゾラストのようなベンゾキサラミン；B I I L 284/260のようなベンゼンカルボキシイミダミド；ならびにザフィルルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、ベルルカスト(M K-679)、R G-12525、R o-245913

50

、イラルカスト(CGP 45715A)およびBAY x 7195のような化合物、からなる群より選択される、ロイコトリエン(LT)B4、LT C4、LT D4、およびLT E4に対する受容体アンタゴニストの併用に関する。

【0116】

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

【0117】

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

【0118】

本発明はまたさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、およびプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾールのような)もしくは胃保護作用を有するヒスタミン2型受容体アンタゴニストの併用に関する。

【0119】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、およびヒスタミン4型受容体のアンタゴニストの併用に関する。

【0120】

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

【0121】

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

【0122】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、およびクロモグリク酸ナトリウムもしくはネドクロミルナトリウムのようなクロモンの併用に関する。

【0123】

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

【0124】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩のPPARのような核ホルモン受容体をモジュレートする薬剤との併用に関する。

【0125】

本発明はまたさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩のイムノグロブリン(Ig)もしくはIg製剤または抗-IgE(例えばオマリズマブ)のようなIg機能をモジュレートしているアンタゴニストもしくは抗体と一緒に、併用に関する。

【0126】

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

10

20

30

40

50

イドもしくはその誘導体、レチノイド、ジトラノールもしくはカルシボトリオールのような、別の全身もしくは局所投与抗炎症剤の併用に関する。

【0127】

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

【0128】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、の、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベータラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドのような抗細菌剤；アシクロビル、ファミシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドホビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナマビルおよびオセルタマビルを含む抗ウイルス剤；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサキナビルのようなプロテアーゼ阻害剤；ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビンもしくはジドブジンのようなヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；またはネビラピンもしくはエファビレンズのような非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤と一緒に併用に関する。

10

【0129】

本発明はまたさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩、およびカルシウムチャンネルブロッカー、ベータアドレナリン受容体ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニストのような心血管作動薬；スタチンもしくはフィブラートのような脂質低下薬；ペントキシフィリンのような血液細胞形態のモジュレーター；血小板凝集阻害剤のような血栓溶解剤、または抗凝固剤の併用に関する。

20

【0130】

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

30

【0131】

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

【0132】

本発明はさらに、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩と、リグノカインもしくはその誘導体のような非経口的にまたは局所的に投与される(吸入を含む)局所麻酔薬との併用に関する。本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩は、ラロキシフェンのようなホルモン剤、もしくはアレンドロネートのようなビスホスホネートを含む抗一骨粗鬆症薬と併用してまた使用されることができる。

40

【0133】

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

50

J a k 3 もしくは M A P、例えばゲフィチニブもしくはメシル酸イマチニブ、のような)、セリン／スレオニンキナーゼ (p 3 8, J N K、タンパク質キナーゼ A、B もしくは C、または I K K のような M A P キナーゼの阻害剤のような)、または細胞周期調節に関与するキナーゼ (サイクリン依存性キナーゼのような) の阻害剤のようなキナーゼ阻害剤; (v i i i) グルコース-6 リン酸脱水素酵素阻害剤; (i x) キニン-B . s u b 1 . もしくは B . s u b 2 . - 受容体アンタゴニスト; (x) 抗痛風薬、例えばコルヒチン; (x i) キサンチン酸化酵素阻害剤、例えばアロプリノール; (x i i) 尿酸排泄薬、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンもしくはベンズブロマロン; (x i i i) 成長ホルモン分泌促進剤; (x i v) トランスホーミング成長因子 (T G F β); (x v) 血小板由来成長因子 (P D G F); (x v i) 線維芽細胞成長因子例えば塩基性線維芽細胞成長因子 (b F G F); (x v i i) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F); (x v i i i) カプサイシンクリーム; (x i x) N K P - 6 0 8 C、S B - 2 3 3 4 1 2 (タルネタント) もしくは D - 4 4 1 8 のようなタヒキニン N K . s u b 1 . または N K . s u b 3 . 受容体アンタゴニスト; (x x) U T - 7 7 もしくは Z D - 0 8 9 2 のようなエラスターゼ阻害剤; (x x i) T N F - アルファー変換酵素阻害剤 (T A C E); (x x i i) 誘導性一酸化窒素合成酵素 (i N O S) 阻害剤; (x x i i i) T H 2 細胞上に発現される化学誘引物質受容体の相同分子、(C R T H 2 アンタゴニストのような); (x x i v) P 3 8 の阻害剤; (x x v) トール様受容体 (T L R) の機能をモジュレートしている薬剤、(x x v i) P 2 X 7 のようなプリン作動性受容体の活性をモジュレートしている薬剤; (x x v i i) N F k B、A P I もしくは S T A T S のような転写因子活性化の阻害剤; または (x x v i i i) グルココルチコイド受容体 (G R - 受容体) アゴニストと一緒に併用に関する。

【0134】

そのような併用が吸入により投与されるべき場合には、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩に加えて、一つもしくはそれ以上の薬剤を、以下を含むリストから選択することができる:

- ・ イソ型 P D E 4 D の阻害剤を含む P D E 4 阻害剤;
- ・ グルココルチコイド受容体アゴニスト、{例えば、非ステロイドグルココルチコイド受容体アゴニスト、もしくはステロイドグルココルチコイド受容体アゴニスト (ブデソニドのような)};
- ・ 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピン、テレンゼピンまたは臭化グリコピロニウム (R, R - グリコピロニウムもしくは R, S - および S, R - グリコピロニウムの混合物のような) のようなムスカリン受容体アンタゴニスト (例えば、選択的 M 3 アンタゴニストのような、M 1、M 2、もしくは M 3 アンタゴニスト);
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター (C C R 1 受容体アンタゴニストのような); または
- ・ p 3 8 キナーゼ機能の阻害剤。

【0135】

本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容し得る塩は、がんの処置用の既存の治療剤との併用でまた使用されることができて、例えば適当な薬剤としては、以下を含む:

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

ィロトキシンのような、腫瘍医学で用いられるような抗増殖性/抗新生物薬物もしくはそれらの併用；

(ii)抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェンもしくはヨードキシフェン)のような細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容体下方調節物質(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドもしくは酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンもしくはブセレリン)、プロゲステロン(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールもしくはエキセメスタンのように)またはフィナステリドのような5 α -還元酵素の阻害剤；

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

(iv)成長因子機能の阻害剤、例えば：成長因子抗体(例えば、抗-erbB2抗体トラスツズマブ、もしくは抗-erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤もしくはセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、上皮細胞成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)もしくは6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾキン-4-アミン(CI 1033)のようなEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、または肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤；

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

(vi)コンプレタスタタチンA4のような血管損傷剤、またはWO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434もしくはWO 02/08213に開示されている化合物；

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

(viii)遺伝子治療アプローチ、例えば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼもしくは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるもののような、異常p53または異常BRCA1もしくはBRCA2、GDEPT(遺伝子を指向する酵素プロドラッグ治療)アプローチのような異常遺伝子を置換するアプローチ、および多剤耐性遺伝子治療のような化学療法もしくは放射線療法に対する患者の耐性を増加させるアプローチ、に使用される薬剤；または

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

【0136】

本発明を、ここで、以下の例示的な実施例を参照して、さらに説明する。

【0137】

一般的方法

¹HNMRスペクトルは、Varian Inova 400 MHzのもしくはVarian Mercury-VX 300 MH

10

20

30

40

50

zの機器で記録された。クロロホルム-d (δ_{H} 7.27 ppm)、ジメチルスルホキシド-d₆ (δ_{H} 2.50 ppm)、アセトニトリル-d₃ (δ_{H} 1.95 ppm)もしくはメタノール-d₄ (δ_{H} 3.31 ppm)の中心ピークを、内部標準として使用した。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル(0.040~0.063 mm、予めパックされたbiotage KP-Silカートリッジ)を用いて行った。特に言及が無い限り、出発原料は市販であった。全ての溶媒および市販の試薬は、実験室グレードであって、受け取ったまま使用した。

化合物は、Autonomソフトウェアを用いて命名された。

【0138】

以下の方法をLC/MS分析用に使用した：

機器Agilent 1100；カラムWaters Symmetry C₁₈、2.1×50 mm；質量APCIもしくはmultimode (APCI+ESI；流速1 ml/分；波長220 nm；A溶媒：水+0.1% TFA；B溶媒：アセトニトリル+0.1% TFA；グラジエント5~95%/B 2.5分以上)

10

【0139】

逆相分取HPLCによる精製を、20 ml/分の流速で、SunFire[登録商標]prep C18 OBD[登録商標] 5 μm 19×50 mmカラム(Waters Corporation)の上でA法もしくは35 ml/分の流速で、SunFire[登録商標]prep C8 OBD[登録商標] 5 μm 30×100 mmカラム(Waters Corporation)の上でB法またはC法20 ml/分の流速で、SymmetryPrep[登録商標] C8 Column 5 μm 19×50 mmカラム(Waters Corporation)のいずれかを用いて、0.1% TFA水溶液中のアセトニトリルのグラジエントを用いて行った。

20

【0140】

実施例で使用する略語および用語は以下の意味を有している：

SCX：硫酸の吸収剤でシリカベースの固相抽出

Tosic-65A：硫酸の吸収剤でポリマーベースの固相抽出

上の樹脂の両方は、適切な溶媒での洗浄により使用前に調整される。

HPLC：高速液体クロマトマトグラフィー

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

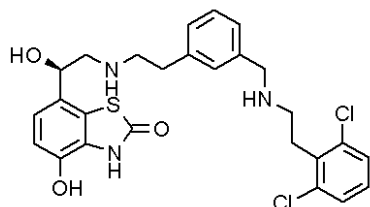
【実施例1】

【0141】

7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシーエチル}-4-ヒドロキシー-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

30

【化41】



a)(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル

40

N-ブロモスクシンイミド(1.78 g)および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(16 mg)を、クロロホルム(18 mL)中の3-メチルフェニル酢酸エチル(1.76 mL)の溶液に加えて、加熱して、3時間還流した。冷却して、混合液をクロロホルム(40 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×50 mL)、食塩水(50 mL)で順次洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、濃縮した。残渣を窒素で脱ガスしたジメチルスルホキシド(50 mL)の中に溶解して、重炭酸ナトリウム(13.5 g)を加えた。混合液を、窒素下に30分、100℃で加熱した。反応液を氷浴の中で冷却して、食塩水(300 mL)の中に注入した。水相をジエチルエーテル(3×300 mL)で抽出した。合併した有機物を乾燥(硫酸ナトリウム)して、濃縮した。イソヘキサン中の10%ジエチルエーテルで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を黄色の油(1.23 g)として

50

得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.26 (t, 3H)。

【0142】

b) [3-(tert-ブトキシカルボニル-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-アミノ}-メチルフェニル)-酢酸

2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルアミン(0.27 g)を、メタノール(10 mL)中の(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(0.29 g)および酢酸(90 μL)の溶液に加え、室温で、窒素下に、攪拌した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.45 g)を加えて、18時間、窒素下に、攪拌し、次いで、蒸発した。残渣をエタノール(5 mL)の中に溶解して、調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に加えた。カートリッジをエタノール(3 $\times$ 20 mL)で洗浄して、次いで、エタノールおよび0.880アンモニア溶液[4:1]の混合液(2 $\times$ 15 mL)で溶離した。合併した溶離フラクションを濃縮し、残渣をジメチルホルムアミド(5 mL)の中に溶解して、ジメチルホルムアミド(0.3 mL)中の二炭酸ジ-tert-ブチル(0.49 g)の溶液を加えた。反応混合液を18時間室温で攪拌した。反応液を水の中に注入して、酢酸エチル(3 $\times$ 50 mL)で抽出した。合併した有機物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)、食塩水(50 mL)で順次洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に溶解して、水(5 mL)中の水酸化リチウム(216 mg)の溶液を加えた。反応混合液を室温で18時間、窒素下に、攪拌した。pHを酢酸で約4に調節して、混合液を約2 mLに濃縮した。残渣を酢酸エチル(3 $\times$ 10 mL)で抽出し、有機物を合併し、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、濃縮して、副標題化合物をガム(205 mg)として得た。

m/z 437 (M-H)⁻ (APCI)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.22 - 7.01 (m, 4H), 4.52 - 4.27 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

CO_2H は見られない。

【0143】

c) 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシーエチル}-4-ヒドロキシー-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[3-(tert-ブトキシカルボニル-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-アミノ}-メチルフェニル)-酢酸(205 mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシーエチル)-4-ヒドロキシー-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(129 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(143 mg)および塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(107 mg)をジメチルホルムアミド(5 mL)の中で合併した。生じた混合液を18時間、窒素下に、攪拌した。反応液をメタノール(5 mL)で希釈して、調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷した。カートリッジをメタノール(3 $\times$ 20 mL)で洗浄して、合併した洗浄液を濃縮した。残渣(150 mg)の一部を乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)の中に溶解して、加熱して、窒素下に、還流した。ボラン-テトラヒドロフラン複合体(テトラヒドロフラン中で1 M、0.28 mL)を滴下して加えて、加熱を還流で1時間継続した。冷却して、数滴の0.880アンモニア溶液を加えて、反応混合液を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2 mL)の中に懸濁して、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えた。反応混合液を20分間攪拌して、濃縮した。HPLCのC法による精製により、表題化合物を白色の固体(17 mg)として得た。

m/z 532 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

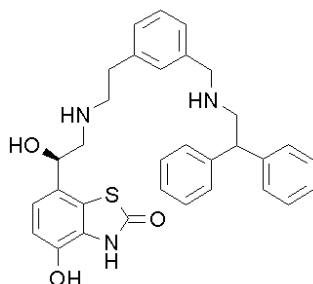
^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 4H), 3.19 - 2.91 (m, 6H)。

【実施例 2】

【0144】

7-[2-(2-{3-[(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 4 2】



10

a) (3-{[tert-ブトキシカルボニル-(2,2-ジフェニル-エチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例 1、a 工程、290 mg)および 2,2-ジフェネチルアミン(280 mg)から、実施例 1 (b 工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(314 mg)として得た。

m/z 444 (M-H)⁻ (APCI)

20

【0145】

b) 2-{3-[(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-N-[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチル]-アセタミド

塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(160 mg)を、ジメチルホルムアミド(10 mL)中の塩酸 7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(190 mg)、(3-{[tert-ブトキシカルボニル-(2,2-ジフェニル-エチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸(314 mg)および 4-ジメチルアミノピリジン(210 mg)の溶液に加えて、18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールの中に溶解して、調整された SCX カートリッジ(10 g、Varian)に負荷した。カートリッジをメタノール(50 mL)で洗浄して、濃縮した。残渣をジクロロメタン(5 mL)の中に溶解して、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えて、生じた混合液を 30 分間攪拌し、次いで、濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール(2.5%~7.5%)のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副題化合物を微褐色の固体(130 mg)として得た。

30

m/z 554 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.15 (t, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 11H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H)。

40

【0146】

c) 7-[2-(2-{3-[(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

ボラン-テトラヒドロフラン複合体(テトラヒドロフラン中で 1 M、1.2 mL)を、乾燥テトラヒドロフラン(3 mL)中の 2-{3-[(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-N-[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチル]-アセタミド(120 mg)の溶液に、5 時間にわたり、50 °C で、加えた。反応液を室温に冷却し、水でクエンチして、濃縮した。残渣をプロパン-2-オールの中に再溶解して、調整された Tosic-65A 樹脂(5 g、

50

Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル：プロパン-2-オール[1：1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール中の0.880アンモニア溶液[1：4](30 mL)で溶離した。溶離されたフラクションを蒸発して、HPLCのC法により精製して、表題化合物を白色の固体(4.9 mg)として得た。

m/z 540 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

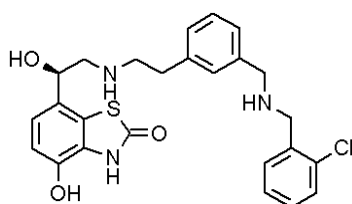
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.99 - 8.71 (m, 4H), 7.44 - 7.20 (m, 12H), 7.14 - 6.95 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.44 - 2.81 (m, 6H)。

【実施例3】

【0147】

7-[2-(2-{3-[(2-クロロベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

【化43】



a) (2-クロロベンジル)-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-クロロベンジルアミン(0.28 g)を、エタノール(10 mL)中の(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程)(0.38 mg)および酢酸(114 μL)の溶液に加えた。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.27 g)を加えて、反応混合液を18時間攪拌した。数滴の0.880アンモニア溶液を加えて、反応液を濃縮した。残渣をエタノール(5 mL)の中に溶解して、調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷した。カートリッジをエタノール(3×20 mL)で洗浄して、エタノール/0.880アンモニア溶液[4：1](2×15 mL)で溶離した。合併した溶離フラクションを蒸発した。残渣をジメチルホルムアミド(5 mL)の中に溶解して、ジメチルホルムアミド(5 mL)中の二炭酸ジ-tert-ブチル(0.48 g)の溶液を加えた。生じた混合液を18時間攪拌し、次いで、蒸発した。残渣をエタノール(10 mL)の中に溶解して、塩化カルシウム(0.44 g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(0.30 mg)を加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。2 Mの炭酸カリウム水溶液(20 mL)を加えて、反応液を約20 mLに濃縮した。水性の懸濁液を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合併した有機物を食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、濃縮した。イソヘキサン/酢酸エチル[4：1]で溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を微黄色の油(330 mg)として得た。

m/z 376 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.61 (td, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0148】

b) 7-[2-(2-{3-[(2-クロロベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(450 mg)を、乾燥ジクロロメタン(30 mL)中の(2-クロロベンジル)-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(330 mg)の溶液に加えて、窒素下に、1時間攪拌した。反応液を酢

10

20

30

40

50

酸エチル(30 mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(30 mL)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30 mL)の混合液に注入して、10分間激しく攪拌した。水相を分離して、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。合併した有機物を、水(50 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。粗製のアルデヒド(220 mg)の一部をメタノール(10 mL)の中に溶解して、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)に引き続いて酢酸(22 μL)を加えて、窒素下に攪拌した。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えて、反応液を18時間攪拌した。反応液を数滴の0.880アンモニア溶液でクエンチして、濃縮した。残渣をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1]の中に溶解して、調整されたTosic-65A樹脂(2 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール/0.880アンモニア溶液[4:1](30 mL)で溶離した。溶離フラクションを濃縮した。残渣をジクロロメタン(5 mL)の中に溶解して、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、20分間攪拌して、濃縮した。HPLC、A法による精製、およびジエチルエーテルでの引き続く粉末化により、表題化合物(98 mg)を得た。

10

m/z 484 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 4H), 3.24 - 2.91 (m, 6H)。

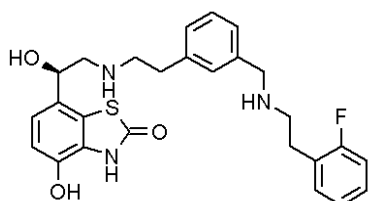
20

【実施例4】

【0149】

7-{2-[2-(3-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化44】



30

a) [2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-(2-フルオロフェニル)エチルアミン(0.28 g)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、0.38 g)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を微黄色の油(277 mg)として得た。

m/z 374 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.29 - 6.99 (m, 8H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.36 (s, 9H)。OHは見られない。

40

【0150】

b) 7-{2-[2-(3-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.277 g)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1 g)から、実施例3、b工程の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(75 mg)として得た。

50

m/z 482 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) δ 11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.23 - 8.77 (m, 4H), 7.49 - 7.01 (m, 8H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.23 - 2.91 (m, 10H)。

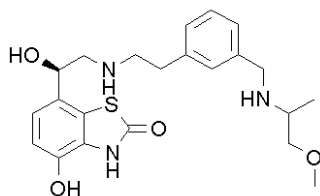
【実施例 5】

【0151】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-1R-メチル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩および4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-1S-メチル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

10

【化 4 5】



a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

20

2-アミノ-1-メトキシプロパン(180mg)および(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、380mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を微黄色の油(152mg)として得た。

m/z 324 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 4.31 (d, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.61 (dt, 2H), 3.39 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.36 (s, 9H) 1.03 (d, 3H)。

【0152】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

30

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(152mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(121mg)として得た。

m/z 432 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 1.27 (d, 3H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

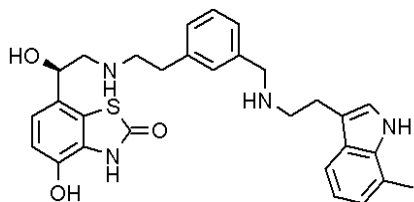
40

【実施例 6】

【0153】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 4 6】



a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

7-メチルトリプタミン(350mg)および(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、380mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造した。イソ-ヘキサン/酢酸エチル[1:1~0:1]のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を微褐色の油(440mg)として得た。

m/z 409 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 10.45 (s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (t, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0154】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル-エチルアミノ]-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(200mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を黄褐色の固体(37mg)として得た。

m/z 517 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

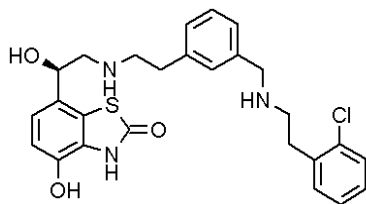
¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 10.65 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.28 - 2.93 (m, 10H), 2.44 (s, 3H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

【実施例7】

【0155】

7-{2-[2-(3-{[2-(2-クロロ-フェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 4 7】



a) [2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(310mg)および(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、380mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を微黄色の油(180mg)として得た。

m/z 390 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 7.12 -

10

20

30

40

50

7.00 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.62 (td, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0156】

b) 7-{2-[2-(3-{[2-(2-クロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(90mg)として得た。

10

m/z 498 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 - 7.11 (m, 8H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.27 - 3.05 (m, 10H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

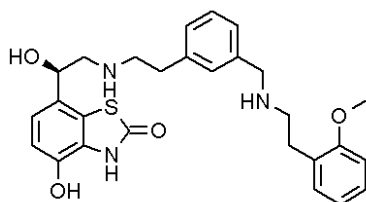
【実施例8】

【0157】

7-{2-[2-(3-{[2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

20

【化48】



a) [2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(300mg)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、380mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を微黄色の油(277mg)として得た。

30

m/z 386 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (dt, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。

【0158】

b) 7-{2-[2-(3-{[2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

40

[2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(275mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(85mg)として得た。

m/z 494 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.49 - 7.23 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 7.06 - 6.90 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 - 2.93 (m, 10H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

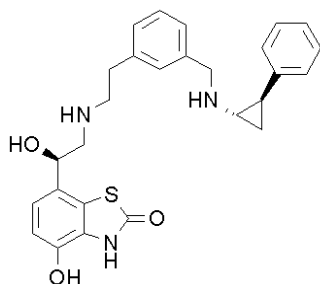
【実施例9】

50

【0159】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2R-フェニルシクロプロピ-1S-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化49】



10

a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2R-フェニルシクロプロピ-1S-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

1S, 2R-(2-フェニル)シクロプロピルアミン(-)-酒石酸塩[J. Med. Chem. (1986), 29(10), 2044-7] (270 mg) および (3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル (実施例1、a工程、380 mg) から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を微黄色の油(100 mg)として得た。

m/z 368 (M+H)⁺ (APCI)

20

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.25 - 7.00 (m, 9H), 4.47 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.59 (td, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.27 (dddd, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H)。

【0160】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2R-フェニルシクロプロピ-1S-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2R-フェニルシクロプロピ-1S-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(100 mg) および 塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(70 mg) から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(64 mg)として得た。

30

m/z 476 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.39 - 7.14 (m, 7H), 7.08 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 - 2.90 (m, 6H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 1H)。7個のHは、高温では見られない。

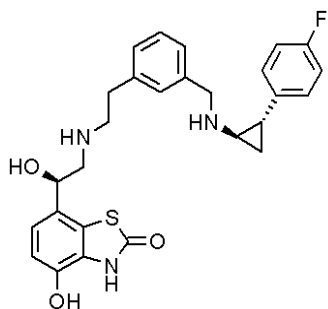
【実施例10】

【0161】

7-{2-[2-(3-{[2S-(4-フルオロ-フェニル)-シクロプロピ-1R-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

40

【化 5 0】



10

a) (2S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1R-イル)-[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

1R, 2S-[2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルアミン(+)-酒石酸塩[WO 2000034283](600mg)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、380mg)から、(実施例3、a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を黄色の油(226mg)として得た。

m/z 386 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 7H), 4.47 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 1.06 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

20

【0162】

b) 7-{2-[2-(3-{[2S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1R-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

(2S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1R-イル)-[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(226mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)から、(実施例3、b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(131mg)として得た。

30

m/z 494 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 4H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 1H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

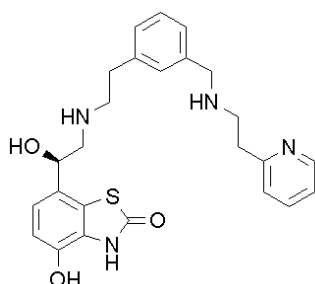
【実施例11】

【0163】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ピリジン-2-イルエチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

40

【化 5 1】



50

a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-ピリジン-2-イルエチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-(2-アミノエチル)ピリジン(240mg)および(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、380mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を黄色の油(100mg)として得た。

m/z 357 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 8.48 - 8.43 (m, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.62 (td, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0164】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ピリジン-2-イルエチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-ピリジン-2-イルエチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(100mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(50mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、標題化合物を白色の固体(36mg)として得た。

m/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

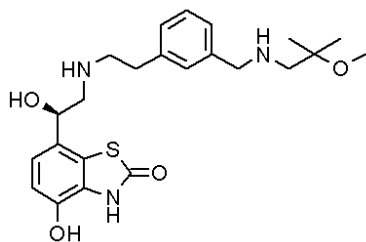
¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 11.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.25 - 8.94 (m, 3H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.22 - 2.93 (m, 8H)。

【実施例12】

【0165】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-2-メチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化52】



a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[(2-メトキシ-2-メチル)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-メトキシ-2-プロピルアミンシュウ酸塩半水和物(607mg)および(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、356mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を水-白色の油(454mg)として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 3H), 4.63 - 4.59 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.16 (s, 6H)。OHは見られない。

【0166】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-2-メチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[(2-メトキシ-2-メチル)プロピル]カル

バミン酸 *tert*-ブチルエステル (153 mg) および塩酸 7-(2-アミノ-1*R*-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3*H*-ベンゾチアゾール-2-オン (100 mg) から、実施例 3 (b 工程) の方法を用いて製造した。A 法を用いる HPLC による精製。トリフルオロ酢酸塩を少量のアセトニトリルの中に取り入れ、過剰の 2*M* エーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリルの中に再び取り入れ、過剰の 2*M* エーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣を少量のエーテルで粉末化して、ろ去して、標題化合物を白色の固体 (80 mg) として得た。

m/z 446 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.99 (s, 3H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.03 - 5.00 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 4H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。

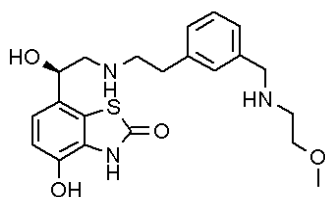
10

【実施例 13】

【0167】

4-ヒドロキシ-7-[1*R*-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3*H*-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 53】



20

a) [3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-(2-メトキシ-エチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

2-メトキシエチルアミン (0.16 mL) および (3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル (実施例 1、a 工程、110 mg) から、実施例 3 (a 工程) の方法を用いて製造して、副標題化合物を微黄色の油 (200 mg) として得た。

m/z 310 (M+H)⁺ (APCI)

30

【0168】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1*R*-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3*H*-ベンゾチアゾール-2-オンジ-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-(2-メトキシエチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (250 mg) および塩酸 7-(2-アミノ-1*R*-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3*H*-ベンゾチアゾール-2-オン (100 mg) から、実施例 3 (b 工程) の方法を用いて製造して、ガムを得た。ジエチルエーテル溶液中の 2*M* 塩化水素での処理は、標題化合物を、白色の固体 (82 mg) として、得た。

m/z 418 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

40

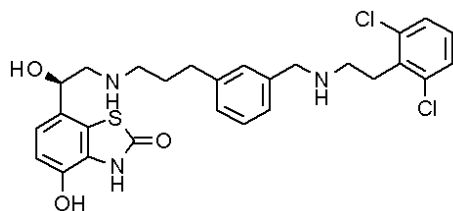
¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 6H)。

【実施例 14】

【0169】

7-{2-[3-(3-{[2-(2,6-ジクロロ-フェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-プロピルアミノ]-1*R*-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3*H*-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 5 4】



a) [2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(3-ヨードベンジル)-アミン

2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルアミン(1.0 g)および3-ヨードベンズアルデヒド(1.2 g)をジクロロメタン(50 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.2 g)を加えた。3.5時間後に、反応混合液を1 M水性水酸化ナトリウム(200 mL)に注入して、ジクロロメタンで二回抽出した。有機物を合併し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発して、副標題化合物を、油(2.0 g)として、得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.86 (t, 2H)。NHは見られない。

【0170】

b) [2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(3-ヨードベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

二炭酸ジ-tert-ブチル(1.5 g)を、ジクロロメタン(50 mL)中の[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(3-ヨードベンジル)-アミン(2.0 g)の溶液に加えた。18時間後に、反応混合液を蒸発した。イソヘキササン/ジクロロメタン[1:1~0:1]のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を油(2.3 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 3.52 - 3.31 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0171】

c) [2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-[3-(3-オキソプロピル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(3-ヨードベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(506 mg)、塩化テトラブチルアンモニウム(280 mg)、重炭酸ナトリウム(210 mg)、アリルアルコール(100 μL)およびトルエン(20 mL)、に引き続いて酢酸パラジウム(10 mg)を、フラスコに投入して、生じた混合液を80 $^{\circ}\text{C}$ に、窒素下に5時間、加熱した。冷却して、反応液をろ過し、ろ液をトルエンで希釈して、水で二回、食塩水で一回、順次抽出し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。イソヘキササン/酢酸エチル[4:1~2:1]のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を油(300 mg)として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.00 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0172】

d) 7-{2-[3-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-プロピルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-[3-(3-オキソプロピル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(146 mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(25 μL)をメタノール(10 mL)の中で合併した。1.5時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(40 mg)を加えた。2時間後に、0.880 アンモニア溶液(

10

20

30

40

50

0.3 mL)を加えて、反応混合液を濃縮して、アセトニトリル／プロパン-2-オール[1 : 1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル／プロパン-2-オール[1 : 1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール／0.880アンモニア溶液[4 : 1](50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発し、トリフルオロ酢酸／アセトニトリル[1 : 1](10 mL)で30分間処理して、蒸発した。HPLCのA法による精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物(98 mg)を、白色の固体(70 mg)として、得た。

m/z 546 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

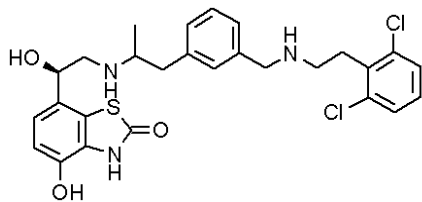
¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 - 7.24 (m, 7H), 6.93 (d, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 6H), 2.69 (t, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H)。7 H個の交換可能なプロトンは、高温では見られない。

【実施例 15】

【0173】

7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化55】



a) [2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-[3-(2-オキソプロピル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(3-ヨードベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(実施例14、b工程)(500 mg)、トリブチル鉛メトキシド(350 μL)、酢酸イソプレニル(170 μL)、トリ-ortho-トリルホスフィン(30 mg)およびトルエン(20 mL)をフラスコに投入して、溶液を窒素で5分間脱ガスした。酢酸パラジウム(10 mg)を加えて、生じた混合液を100°Cに、窒素下に、3時間加熱した。冷却して、水(3 mL)中のフッ化カリウム(580 mg)を加えて、室温で18時間攪拌した。固体をろ去して、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を蒸発して、イソヘキサン／酢酸エチル[4 : 1~2 : 1]のグラジエントで溶離するシリカで精製して、副標題化合物を油(230 mg)として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃, 50°C) δ 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

【0174】

b) 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-[3-(2-オキソプロピル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(210 mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)をN-メチルピロリジン-2-オン(5 mL)の中で合併した。30分後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(250 mg)を加えた。3時間後に、反応混合液をアセトニトリル(5 mL)で希釈して、調整されたTosic-65A樹脂(4.0 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル(50 mL)で洗浄して、アセトニトリル／0.880アンモニア溶液[4 : 1](50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発し、トリフルオロ酢酸／アセトニトリル[1 : 1](10 mL)で30分間処理して、蒸発した。HPLCのA法による

精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を白色の固体(120 mg)として得た。

m/z 546 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

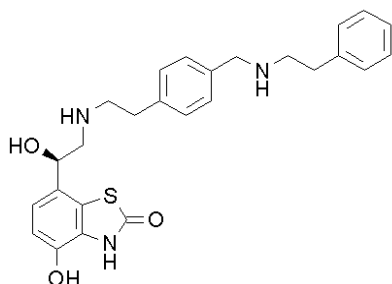
¹H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 - 7.37 (m, 5H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.95 (td, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.37 - 3.23 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.71 (dt, 1H), 1.15 (dd, 3H)。7 H個の交換可能なプロトンは、高温では見られない。

【実施例 16】

【0175】

4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-フェニルエチル)アミノメチル]フェニル}エチルアミノ}エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

【化56】



a) (4-ホルミルフェニル)酢酸メチルエステル

塩化アセチル(5 mL)を、メタノール(200 mL)中の(4-ヒドロキシメチルフェニル)酢酸(5.78 g)の溶液に注意深く加え、18時間攪拌して、蒸発した。残渣をジクロロメタン(100 mL)の中に溶解して、酸化マンガン(IV)(29.47 g)で処理し、18時間攪拌して、セライトを通してろ過した。フィルターパッドをジクロロメタンで洗浄して、合併したろ液を蒸発した。イソヘキササン中の20%ジエチルエーテルで溶離するシリカでの精製は、副標題化合物を白色の固体(3.60 g)として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 3.72 (s, 5H)。

【0176】

b) [4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(2-フェニルエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

(4-ホルミルフェニル)酢酸メチルエステル(356 mg)、2-フェニルエチルアミン(364 mg)および酢酸(114 μL)をエタノール(10 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(636 mg)を加えて、18時間攪拌した。反応混合液を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷して、メタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール/0.880アンモニア溶液[9:1](50 mL)で溶離して、溶離フラクションを蒸発した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の中に溶解して、トリエチルアミン(418 μL)に引き続いて二炭酸ジtert-ブチル(655 mg)を加えて、18時間攪拌した。混合液を酢酸エチル希釈し、水で三回洗浄して、蒸発した。残渣をエタノール(20 mL)の中に溶解して、無水塩化カルシウム(444 mg)で処理し、引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(302 mg)の部分的な添加を行って、終夜攪拌した。混合液を2 M炭酸カリウム水溶液(20 mL)でクエンチして、濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水の間に分配した。有機物を分離し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。イソヘキササン中の40%ジエチルエーテルで溶離するシリカでの精製は、副標題化合物を油(477 mg)として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.11 (m, 9H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。OHは見られない。

【0177】

c) N-[4-(2-オキソエチル)ベンジル]-N-(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(10 mL)中の[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(238 mg)を、Dess-Martinペルイオジナン(341 mg)で処理して、1時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル(10 mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)および飽和水性重炭酸ナトリウム(10 mL)の混合液に加えて、混合液を激しく10分間攪拌した。相を分離した。水層を酢酸エチルで抽出して、合併した有機物を水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発して、副題化合物を油(232 mg)として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.73 (t, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 9H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0178】

d) 4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-フェニルエチル)アミノメチル]フェニル}-エチルアミノ)-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)、N-[4-(2-オキソエチル)ベンジル]-N-(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(162 mg)および酢酸(22 μ L)をメタノール(10 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えて、18時間攪拌した。反応混合液を数滴の0.880アンモニア溶液で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリル/イソプロパノール[1:1]の中に取り入れて、調整されたTosic-65A樹脂(5 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル/イソプロパノール[1:1](50 mL)で洗浄し、次いで、イソプロパノール/アセトニトリル/0.880アンモニア溶液[2:2:1](50 mL)で溶離して、溶離フラクションを蒸発した。残渣をトリフルオロ酢酸(5 mL)の中に取り入れ、10分間放置して、蒸発した。HPLCのA法による精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を白色の固体(95 mg)として得た。

m/z 464 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

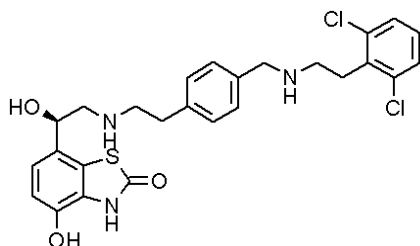
^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.00 - 8.82 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 7H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.62 - 6.40 (m, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.17 - 2.93 (m, 10H)。

【実施例17】

【0179】

7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化57】



a) [4-(tert-ブトキシカルボニル-2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル)-アミノ]-メチル)-フェニル]-酢酸

(4-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例16、a工程、0.44 g)を、ジメチルホルムアミド(10 mL)中の酢酸(0.14 mL)、オルトギ酸トリメチル(2.53 g)および2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルアミン(0.54 mL)の溶液に加えて

、室温で、窒素下に、攪拌した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.79 g)を加えて、生じた混合液を18時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をメタノール(5 mL)の中に溶解して、調整されたTosic-65A樹脂(5 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をメタノール(3×20 mL)で洗浄して、次いで、3 Mメタノール性アンモニア溶液(2×15 mL)で溶離した。合併した溶離フラクションを蒸発した。残渣をジクロロメタン(10 mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.42 g)を加えた。混合液を室温で、窒素下に、18時間攪拌した。イソヘキサン/酢酸エチル[1:0~9:1]のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、澄明な油を得た。油をテトラヒドロフラン(4 mL)の中に溶解して、水(2 mL)中の水酸化リチウム(21 mg)の溶液を加えて、18時間、窒素下に、攪拌した。pHを酢酸でpH約4に調節して、混合液を約2 mLに濃縮した。水性の残渣を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出し、有機物を合併し、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発して、副標題化合物をガム(350 mg)として得た。

10

m/z 437 (M-H)⁻ (APCI)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.17 (m, 6H), 7.08 (t, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.39 - 3.12 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。CO₂Hは見られない。

【0180】

b)[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(4-{[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-7-イル)-エチルカルバモイル]-メチル}-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

20

[4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-酢酸(44 mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(26 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(16 mg)、ジ-イソプロピルエチルアミン(0.04 mL)および塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(23 mg)を、ジメチルホルムアミド(0.5 mL)の中で合併して、18時間、窒素下に、攪拌した。反応混合液を濃縮して、酢酸エチル(10 mL)および水(10 mL)の間に分配した。有機相を分離して、水(10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)、食塩水(2×10 mL)で順次洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させ、蒸発して、副標題化合物を淡褐色の固体(33 mg)として得た。

30

m/z 647 (M+H)⁺ APCI

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.06 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 3.45 - 3.05 (m, 8H), 1.38 - 1.24 (m, 9H)。

【0181】

c)7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

40

ボラン-テトラヒドロフラン複合体(テトラヒドロフラン中で1 M溶液、0.28 mL)を、乾燥テトラヒドロフラン(2 mL)中の[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-(4-{[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-7-イル)-エチルカルバモイル]-メチル}-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(30 mg)の溶液に70℃で窒素下に加えた。1時間後に、数滴の0.880アンモニア溶液を加えて、反応混合液を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2 mL)の中に懸濁して、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えた。生じた混合液を20分間攪拌して、濃縮した。HPLCのC法による精製により、表題化合物を黄褐色の固体(9.5 mg)として得た。

m/z 532 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (dd, 1H), 6.99

50

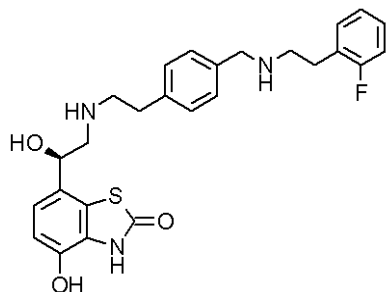
(d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 2H)。

【実施例 18】

【0182】

7- $\{2-[2-(4-\{[2-(2\text{-フルオロフェニル})エチルアミノ]メチル\}フェニル)エチルアミノ]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン}$ ビス-トリフルオロ酢酸塩

【化58】



10

a) $[2-(2\text{-フルオロフェニル})エチル]-[4-(2\text{-ヒドロキシエチル})ベンジル]-カルバミン酸tert\text{-ブチルエステル}$

2-(2-フルオロフェニル)エチルアミン(278mg)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例16、a工程)(374mg)から、実施例16(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(237mg)として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 7.15 (m, 6H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.45 (s, 9H)。OHは見られない。

【0183】

b) 7- $\{2-[2-(4-\{[2-(2\text{-フルオロフェニル})エチルアミノ]-メチル\}-フェニル)-エチルアミノ]-1R\text{-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン}$ ビス-トリフルオロ酢酸塩

ジクロロメタン(1mL)中の $[2-(2\text{-フルオロフェニル})エチル]-[4-(2\text{-ヒドロキシエチル})ベンジル]-カルバミン酸tert\text{-ブチルエステル}$ (237mg)を、ジクロロメタン(2mL)中のクロクロム酸ピリジニウム(205mg)および無水酢酸ナトリウム(15mg)の激しく攪拌した懸濁液に加えた。1.5時間後に、反応液をジエチルエーテル(10mL)で希釈して、30分間攪拌した。反応混合液をセライトを通してろ過し、パッドをジエチルエーテルで洗浄して、合併したろ液を蒸発した。残渣をメタノール(8mL)の中に溶解して、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(166mg)に引き続いて酢酸(64 μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(60mg)を加えて、18時間攪拌した。混合液を数滴の5Mメタノール性アンモニア溶液でクエンチして、蒸発した。残渣をジクロロメタンの中に取り入れて、水と共に振とうして、乳濁液を得た。乳濁液は、酢酸エチル、塩もしくはメタノールの添加により分離されることができなかったため、蒸発した。残渣をアセトニトリル/イソプロパノール[1:1]の中に取り入れて、調整されたSCXカートリッジ(10g Varian)に負荷した。カートリッジをアセトニトリル/イソプロパノール[1:1]、アセトニトリル中の20%水、アセトニトリルで順次洗浄して、イソプロパノール/アセトニトリル/0.880アンモニア溶液[2:2:1]で溶離した。分析は、望ましい化合物を洗浄液の中に示し、全てを合併して、蒸発した。残渣をトリフルオロ酢酸(10mL)の中に溶解し、10分間放置して、蒸発した。HPLCのC法に次いで、A法による精製。蒸発およびジエチルエーテルでの引き続く粉末化により、表題化合物を白色の固体(27mg)として得た。

30

40

m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (Agilent multimode)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.13 - 8.85 (m, 4H), 7.46

50

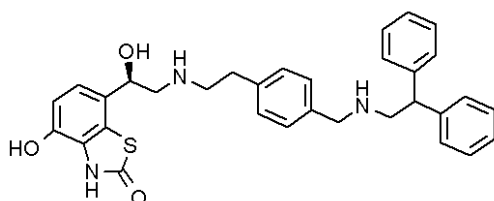
(d, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 - 6.49 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 10H)。

【実施例 19】

【0184】

7- {2-[2-(4-{[2,2-ジフェニルエチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化59】



10

a) N-[2,2-ジフェニルエチル]-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

2,2-ジフェニルエチルアミン(395mg)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例16、a工程、374mg)から、実施例16(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(496mg)として得た。

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.03 (m, 14H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 1.43 (d, 9H)。OHは見られない。

【0185】

b) 7- {2-[2-(4-{[2,2-ジフェニルエチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

N-[2,2-ジフェニルエチル]-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(196mg)を用いて、実施例16(c工程)の方法により製造した。。HPLCのB法による精製により、表題化合物を白色の固体(96mg)として得た。

30

m/z 540 (M+H) $^+$ (Agilent multimode)

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.93 - 8.80 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 10H), 7.29 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 3.20 - 2.87 (m, 6H)。

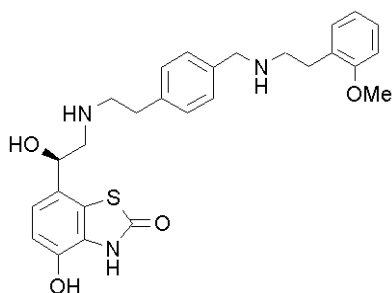
【実施例20】

【0186】

4-ヒドロキシ-7- {2-[2-(4-{[2-(2-メトキシフェニル)エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

40

【化60】



a) N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]

50

ル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(302mg)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例16、a工程)(374mg)から、実施例16(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(327mg)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 7.03 (m, 6H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.47 (s, 9H)。OHは見られない。

【0187】

b) 4-ヒドロキシ-7-{2-[2-(4-{[2-(2-メトキシフェニル)エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

10

N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(327mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)から、実施例16(cおよびd工程)の方法を用いて製造した。HPLCのB法による精製により、表題化合物を白色の固体(70mg)として得た。

m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimode)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.94 - 8.80 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.20 - 2.89 (m, 10H)。

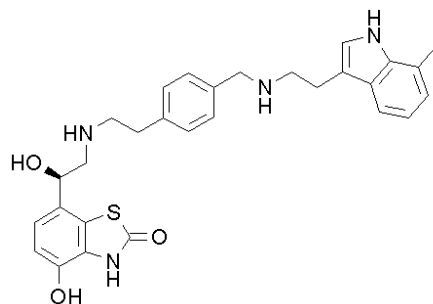
20

【実施例21】

【0188】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]メチル}フェニル)エチルアミノ]エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化61】



30

a) N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

7-メチルトリタミン(348mg)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例16、a工程、374mg)から、実施例16(b工程)の方法を用いて製造した。ジエチルエーテルを溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を油(293mg)として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.16 - 6.93 (m, 7H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。OHは見られない。

【0189】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]メチル}-フェニル)エチルアミノ]エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(293mg)および塩酸7

50

ー(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)から、実施例16(cおよびd工程)の方法を用いて製造した。HPLCのA法による精製により、表題化合物を白色の固体(18mg)として得た。

m/z 517 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.96 - 8.69 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 3.19 - 2.90 (m, 10H), 2.44 (s, 3H)。

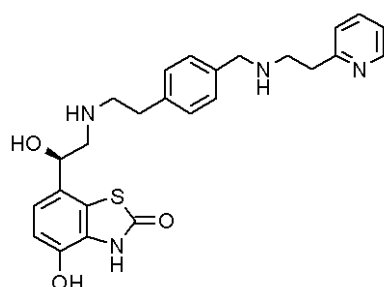
【実施例22】

【0190】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2-(2-ピリジル)エチルアミノ)メチル)フェニル}-エチルアミノ]エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン

トリスートリフルオロ酢酸塩

【化62】



a) N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-[2-(2-(ピリジル)エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-(2-アミノエチル)ピリジン(0.244g)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例16、a工程、374mg)から、実施例16(b工程)の方法を用いて製造した。酢酸エチル中の1%トリエチルアミンを溶離するシリカでの精製は、副

標題化合物を微黄色の油(191mg)として得た。
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.52 - 8.50 (m, 1H), 7.58 (td, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 6H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.45 (s, 9H)。OHは見られない。

【0191】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{[2-(2-(ピリジル)エチルアミノ)メチル]-フェニル)エチルアミノ]エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン

トリスートリフルオロ酢酸塩
N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-[2-(2-(ピリジル)エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(191mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)から、実施例16(cおよびd工程)の方法を用いて製造した。HPLCのB法による精製により、表題化合物を白色の固体(61mg)として得た。

m/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.01 - 8.90 (m, 2H), 8.83 - 8.71 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 3.33 - 2.94 (m, 10H)。

【実施例23】

【0192】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1R-イルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビスートリフルオロ酢酸塩

10

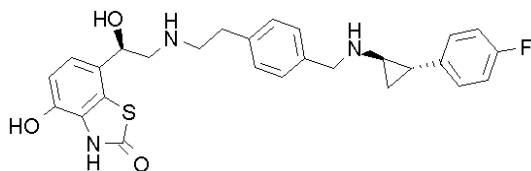
20

30

40

50

【化 6 3】



a) N-[2 S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1 R-イル]-N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル

1 R, 2 S-[2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルアミン(+)-酒石酸塩[W O 2 0 0 0 0 3 4 2 8 3](3 0 2 m g)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例 1 6、a 工程、3 7 4 m g)から、実施例 1 6 (b 工程)の方法を用いて製造した。酢酸エチル中の 1 % トリエチルアミンを溶離するシリカでの精製は、副標題化合物を微黄色の油(1 1 2 m g)として得た。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 7.16 (m, 4H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.91 (t, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.85 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.60 (quin, 1H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (t, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 1H)。OH は見られない。

【0 1 9 3】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1 R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2 S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1 R-イルアミノ)メチル]フェニル}エチルアミノ)エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

N-[2 S-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピ-1 R-イル]-N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル(1 1 2 m g)および塩酸 7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(1 0 0 m g)から、実施例 1 6 (c および d 工程)の方法を用いて製造した。H P L C の A 法による精製により、表題化合物を白色の固体(4 4 m g)として得た。
m/z 494 (M+H) $^+$ (Agilent multimode)

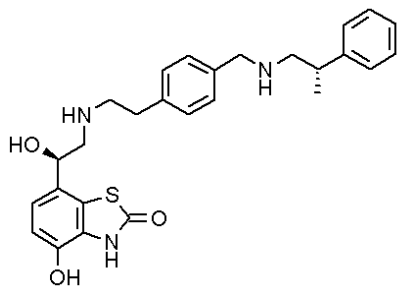
^1H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.41 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.24 - 2.94 (m, 7 H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.26 - 1.17 (m, 1H)。交換可能な 7 個の H は、高温では見られない。

【実施例 2 4】

【0 1 9 4】

4-ヒドロキシ-7-[1 R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2 S-フェニルプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 6 4】



a) N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-(2 S-フェニルプロピル)カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル

副標題化合物を 2 S-フェニル-1-プロピルアミン(4 0 6 m g)および(4-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(実施例 1 6、a 工程、3 5 6 m g)から、実施例 1 6 (b 工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(3 3 8 m g)として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.03 (m, 9H), 4.45 - 4.02 (m, 1H), 3.84 (q, 2H), 3.51 - 3.27 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 1.46 - 1.42 (m, 9H), 1.24 (d, 3H)。OHは見られない。

【0195】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{4-[(2S-フェニルプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

N-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-N-(2S-フェニルプロピル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(168mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)から、実施例16(c & d工程)の方法を用いて製造した。HPLCのA法による精製により、表題化合物を白色の固体(69mg)として得た。

m/z 478 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

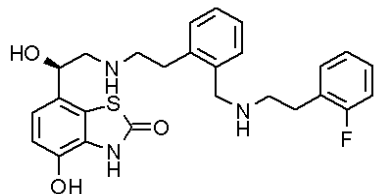
^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.89 - 8.62 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 7H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 9H), 1.26 (d, 3H)。

【実施例25】

【0196】

7-{2-[2-(2-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化65】



a) 2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-エタノール

ボラン-テトラヒドロフラン複合体(テトラヒドロフラン中で1M溶液、100mL)を、乾燥テトラヒドロフラン(100mL)中の2-カルボキシメチル安息香酸(6g)の溶液に、0℃で、窒素下に、10分間にわたり滴下して加えた。生じた混合液を0~5℃で20分間攪拌し、次いで、室温に1時間温めた。飽和クエン酸溶液(150mL)を加えて、反応液を約150mLに濃縮した。水相を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合併した有機物を1M水酸化ナトリウム水溶液(150mL)、水(150mL)、食塩水(150mL)で順次洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発して、副表題化合物を黄色の油(3.5mg)として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.19 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 2.93 (t, 2H)。2つのOHは見られない。

【0197】

b) イソクロマン-1-オール

酸化マンガン(IV)(1.43g)を、ジクロロメタン(25mL)中の2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-エタノール(0.5g)の溶液に加えて、18時間窒素下に攪拌した。反応液をセライトを通してろ過して、フィルターパッドをジクロロメタン(2×20mL)で洗浄して、合併したろ液を蒸発した。イソヘキサン：酢酸エチル[1：0~4：1]のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副表題化合物を黄色の油(263mg)として得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.10 (m, 4H), 6.00 - 5.93 (m, 1H), 4.22 (td, 1H), 3.95 (ddd, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.68 (dt, 1H)。

【0198】

c) [2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-[2-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミン(0.34 mL)を、メタノール(5 mL)中のイソクロマン-1-オール(0.26 g)および酢酸(0.1 mL)の溶液に加えた。1時間攪拌後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.17 g)を加えて、18時間攪拌した。数滴の0.880アンモニア溶液を加えて、生じた混合液を濃縮した。残渣をメタノール(5 mL)の中に溶解して、調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷した。カートリッジをメタノール(3×20 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性アンモニア溶液(2×15 mL)で溶離して、合併した溶離フラクションを蒸発した。残渣をジメチルホルムアミド(5 mL)の中に溶解して、トリエチルアミン(0.37 mL)に引き続いて二炭酸ジ-tert-ブチル(0.57 g)を加えて、生じた混合液を72時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(50 mL)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)の間に分配した。有機相を分離して、水相を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合併した有機物を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で順次洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、濃縮した。イソヘキサン/酢酸エチル[1:0~4:1]のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を黄色の油(250 mg)として得た。

m/z 374 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.29 - 7.00 (m, 8H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (t, 1H), 3.59 (dd, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

【0199】

d) 7-{2-[2-(2-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-[2-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(250 mg)および塩酸 7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1 g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、表題化合物を白色の固体(64 mg)として得た。

m/z 482 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

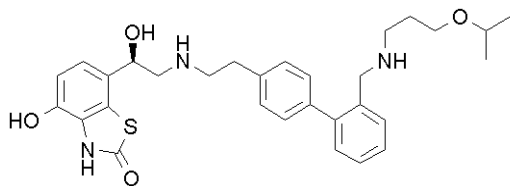
¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.53 (d, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.32 - 3.02 (m, 10H)。

【実施例26】

【0200】

4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{2'-[(3-イソプロポキシプロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化66】



a) (2'-ホルミル-ビフェニル-4-イル)-酢酸メチルエステル

(4-ブロモフェニル)酢酸メチル(5.9 g)、(2-ホルミルフェニル)ボロン酸(5.0 g)および炭酸カリウム(10.8 g)を、トルエンおよびメタノール[9:1](50 mL)の混合液の中で合併した。生じた混合液を、1時間窒素を泡立たせることにより脱ガスした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.5 g)を加えて、反応液を加熱して、12時間、窒素下に、還流した。反応混合液をセライトのパッドを通してろ過し

て、フィルターパッドを酢酸エチルで洗浄して、合併したろ液を蒸発した。イソヘキサン中の0～10%酢酸エチルのグラジエントで溶離するシリカの精製。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.46-7.29 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 2H)。

【0201】

b) [4'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-2-イルメチル]-(3-イソプロポキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

酢酸(115 μL)を、メタノール(7.5 mL)中の(2'-ホルミル-ビフェニル-4-イル)-酢酸メチルエステル(0.530 g)および3-イソプロポキシ-プロピル-1-アミン(0.234 g)の混合液に室温に加えた。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.640 g)を加えて、混合液を18時間室温で攪拌した。反応液を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷した。カートリッジをメタノール(2×20 mL)で洗浄し、次いで、メタノール中のメタノール/7Nアンモニア溶液(4:1混合液、3×20 mL)の混合液で溶離して、合併した溶離フラクションを蒸発した。残渣をジクロロメタン(10 mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.57 g)、トリエチルアミン(0.60 mL)および4-ジメチルアミノピリジン(2 mg)を加え、18時間攪拌して、次いで、蒸発した。残渣を乾燥エタノール(35 mL)の中に溶解して、無水塩化カルシウム(575 mg)を加えた。反応混合液を0℃に冷却して、水素化ホウ素ナトリウム(390 mg)を注意深く加えた。生じた混合液を室温に温めて、HPLCによるエステルの消費まで攪拌した(約3時間)。反応混合液を2M炭酸カリウム水溶液でクエンチした。エタノールを蒸発して、生じた懸濁液を水(50 mL)で希釈して、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合併した有機物を食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。イソヘキサン中の30%酢酸エチルで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を澄明な油(360 mg)として得た。

m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (APCI)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 - 7.14 (m, 8H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.43 (septet, 1H), 3.34 - 2.99 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.30 (m, 9H), 1.05 (d, 6H)。

【0202】

c) 4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-([2-(2'-([3-イソプロポキシ-プロピルアミノ])メチル}ビフェニル-4-イル)エチル]アミノ}エチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[4'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-2-イルメチル]-(3-イソプロポキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(360 mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1 g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、表題化合物(85 mg)を得た。

m/z 536 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimode)

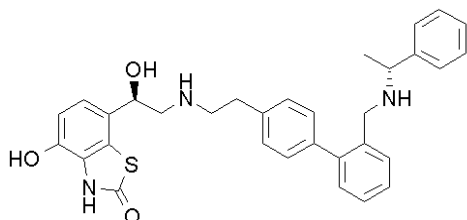
^1H NMR (300MHz, DMSO, 90℃) δ 7.69 (t, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.74 (quin, 2H), 1.08 (d, 6H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

【実施例27】

【0203】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-([2-[2'-([1R-フェニルエチル]アミノ}メチル)ビフェニル-4-イル]エチル}アミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 6 7】



a) [4'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-2-イルメチル]-(1R-フェニル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

実施例 26 (b 工程) に記述される手順に従い製造した。

m/z 432 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 13H), 4.50 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.91 (t, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.30 (m, 2H)。

【0204】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-({2-[2'-(1R-フェニルエチル)アミノ}メチル)ビフェニル-4-イル]エチル}アミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[4'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-2-イルメチル]-(1R-フェニル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルから、実施例 18 (b 工程) の方法を用いて製造して、表題化合物を得た。

20

m/z 540 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 4H), 1.47 (d, 3H)。交換可能な 7 個の H は、高温では見られない。

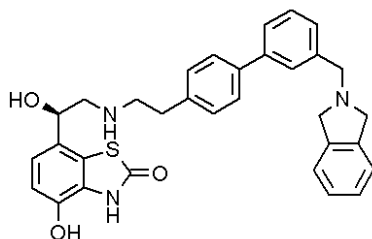
【実施例 28】

【0205】

7-(2-{2-[3'-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

30

【化 6 8】



40

a) (4-ブロモ-フェニル)-酢酸メチルエステル

塩化アセチル (10 g) を、メタノール (250 mL) に 5 分間にわたり滴下して加えた。5 分後に、(4-ブロモ-フェニル)-酢酸 (15 g) を、加えた。生じた混合液を 96 時間攪拌して、濃縮して、残渣をトルエン (×2) で共沸して、副表題化合物を黄色の油 (16 g) として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)。

【0206】

b) (3'-ホルミル-ビフェニル-4-イル)-酢酸メチルエステル

3-ホルミルフェニルboron酸 (2.25 g)、炭酸カリウム (4.15 g) およびテトラキ

50

ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.58 g)を、トルエンおよびメタノール[9:1](20 mL)の窒素で脱ガスした混合液の中の(4-ブロモフェニル)-酢酸メチルエステル(2.3 g)の溶液に加えて、加熱して、18時間還流した。冷却して、反応液をセライトのパッドを通してろ過して、パッドを酢酸エチル(2×50 mL)で洗浄して、合併したろ液を濃縮した。イソヘキササン/酢酸エチル[1:0~4:1]で溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を黄色の油(2.45 g)として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H)。

【0207】

c)[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸メチルエステル

(3'-ホルミル-ビフェニル-4-イル)-酢酸メチルエステル(1.22 g)、酢酸(0.23 mL)およびイソインドリン(0.48 g)を、メタノール(10 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.27 g)を加えて、18時間、室温で、窒素下に、攪拌した。反応液を0.880アンモニア溶液でクエンチして、濃縮した。残渣をメタノールの中に溶解して、調整されたSCXカートリッジ(50 g Varian)に負荷した。カートリッジをメタノール(3×50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性アンモニア溶液(2×50 mL)で溶離して、合併した溶離フラクションを蒸発した。トリエチルアミン/酢酸エチル/イソヘキササン[1:19:80]で溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を暗褐色の油(450 mg)として得た。

m/z 358 (M+H)⁺ (APCI)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (dt, 2H), 7.50 (dt, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (s, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H)。

【0208】

d)[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸

水(5 mL)中の水酸化リチウム(126 mg)を、テトラヒドロフラン(10 mL)中の[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸メチルエステル(0.47 g)の溶液に加えて、室温で72時間攪拌した。反応混合液を氷酢酸で酸性化して、蒸発した。残渣を酢酸エチル(20 mL)および水(20 mL)の間に分配した。水相を分離して、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合併した有機物、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発して、副標題化合物を褐色の油(450 mg)として得た。

m/z 342 (M-H)⁻ (APCI)

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.95 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 7H), 4.44 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (s, 2H)。

【0209】

e)2-[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-エタノール

ボラン-テトラヒドロフラン複合体(テトラヒドロフラン中で1 M)(1.0 mL)を、テトラヒドロフラン(30 mL)中の[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸(0.444 g)の溶液に、加えて、室温で、窒素下に、3時間攪拌し、次いで、蒸発した。残渣をメタノールの中に溶解して、調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷した。カートリッジをメタノール(3×20 mL)で洗浄して、次いで、メタノール性アンモニア溶液(2×20 mL)で溶離した。合併した溶離フラクションを濃縮して、副標題化合物を暗褐色の油(165 mg)として得た。

m/z 330 (M+H)⁺ (APCI)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60 - 7.28 (m, 9H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 2.93 (t, 2H)。

【0210】

f) 7-(2-{2-[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

クロクロム酸ピリジニウム(0.16 g)を、ジクロロメタン(10 mL)中の2-[3'-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-エタノール(0.16 g)および酢酸ナトリウム(12 mg)の溶液に加えて、窒素下に2時間攪拌した。反応液をセライトのパッドを通してろ過し、ろ液を蒸発した。残渣をメタノールの中に溶解して、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)に引き続いて酢酸(0.03 mL)を加えた。1時間攪拌後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(41 mg)を加えて、18時間攪拌した。反応混合液を調整されたTosic-65A樹脂(2 g Argonaut)に負荷した。樹脂をメタノール(3×50 mL)で洗浄して、次いで、メタノール性アンモニア溶液(2×30 mL)で溶離した。合併した溶離フラクションを蒸発して、残渣をHPLCのA法により精製して、標題化合物を白色の固体(23 mg)として得た。

m/z 538 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

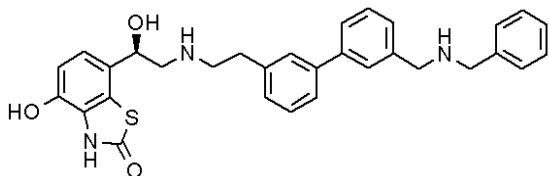
¹H NMR (400MHz, DMSO, 90 °C) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, 3H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 3.30 - 2.80 (m, 12H)。

【実施例29】

【0211】

7-(2-{2-[3'-(ベンジルアミノ-メチル)-ビフェニル-3-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

【化69】



a) (3-ブロモフェニル)-酢酸メチルエステル

塩化アセチル(5 mL)を、メタノール(250 mL)中の(3-ブロモフェニル)-酢酸(10 g)の溶液に加えた。24時間後の蒸発により、副標題化合物を、油(10.9 g)として、得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H)。

【0212】

b) (3'-ホルミル-ビフェニル-3-イル)-酢酸メチルエステル

トルエン/メタノール[10:1](33 mL)中の(3-ブロモフェニル)-酢酸メチルエステル(5 g)、3-ホルミルフェニルボロン酸(5 g)および炭酸カリウム(9 g)の混合液を窒素で1時間脱ガスした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.3 g)を、窒素下に、黄金色になるまで、エタノールで洗浄して、混合液に加えた。生じた混合液を加熱して、24時間還流した。冷却して、反応液をイソヘキサン/ジエチルエーテル[4:1](100 mL)で希釈して、セライトのパッドを通してろ過した。ろ液を蒸発して、残渣をイソヘキサン/酢酸エチル[4:1]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を油(3.7 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.72 (s, 5H)。

【0213】

c) ベンジル-〔3'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

ベンジルアミン(214 mg)、(3'-ホルミル-ビフェニル-3-イル)-酢酸メチルエステル(510 mg)および酢酸(114 μ L)を、メタノール(5 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.3 g)、に引き続いてメタノール(5 mL)を加えた。24時間後に、反応混合液を飽和重炭酸水溶液でクエンチして、ジクロロメタンで二回抽出した。有機抽出液を合併して、蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷して、メタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール/0.880アンモニア溶液[9:1](50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に溶解した。テトラヒドロフラン中の2 M水素化ホウ素リチウム(1.5 mL)を加えて、加熱して、2時間還流した。メタノール(10 mL)を加えて、加熱をさらなる1時間継続した。濃塩酸(2 mL)を加えて、加熱をさらなる1時間継続し、冷却して、濃縮した。残渣を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)にメタノールの中で負荷して、メタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール/0.880アンモニア溶液[9:1](50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をジクロロメタン/メタノール[9:1](20 mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-*tert*-ブチル(400 mg)を加えた。72時間後に、反応混合液を蒸発して、残渣をジクロロメタン中のメタノール(0~4%)のグラジエントで溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油(340 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50°C) δ 7.51 - 7.15 (m, 13H), 4.44 (d, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.52 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。(OHは見られない)。

【0214】

d) 7-(2-{2-[3'-(ベンジルアミノ-メチル)-ビフェニル-3-イル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(415 mg)を、ジクロロメタン中のベンジル-〔3'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(340 mg)の溶液に加えた。75分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(15 g)；水(15 mL)；飽和水性重炭酸ナトリウム(35 mL)および酢酸エチル(35 mL)：の混合液に注入した。30分間激しく攪拌した。混合液を酢酸エチルで希釈して、食塩水で二回抽出し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。残渣をメタノール(10 mL)の中に溶解し、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(25 μ L)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(50 mg)を加えた。18時間後に、0.880アンモニア溶液(0.5 mL)を加えて、反応混合液を濃縮した。残渣をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール/0.880アンモニア溶液[4:1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン[1:1](10 mL)で30分間処理して、蒸発した。HPLCのA法による精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を、白色の固体(15 mg)として得た。

m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimode)

^1H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 10H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 3.23 - 3.05 (m, 4H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

【実施例30】

【0215】

10

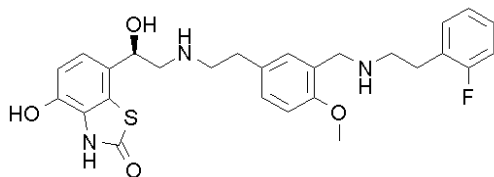
20

30

40

50

7- $\{2-[2-(3-\{[2-(2\text{-フルオロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}-4\text{-メトキシフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-1R-ヒドロキシエチル}\}-4\text{-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩}$
 【化70】



10

a) (3-ブロモメチル-4-メトキシフェニル)-酢酸

N-ブロモスクシンイミド (1.0 g) および 2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (20 mg) を、クロロホルム (25 mL) 中の (4-メトキシ-3-メチルフェニル)-酢酸 (1.1 g) の溶液に加えて、加熱して、4 時間還流した。冷却して、混合液を蒸発して、残渣を酢酸エチルの中に溶解し、2 M 水性塩酸 (2 × 50 mL)、食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) させて、濃縮して、副標題化合物を油 (1.4 g) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)。C O₂ H は見られない。

【0216】

20

b) (3-ホルミル-4-メトキシフェニル)-酢酸

硝酸銅(II)三水和物 (3.3 g) を、水 (50 mL) 中の (3-ブロモメチル-4-メトキシフェニル)-酢酸 (1.4 g) に加えて、加熱して、75 分間還流した。冷却して、反応混合液を 2 M 水性塩酸で酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離して、2 M 水性塩酸 (2 × 50 mL)、食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) させて、濃縮した。イソヘキサン/酢酸エチル [4 : 1 ~ 1 : 1 ~ 0 : 1] を溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を固体 (0.26 g) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (s, 2H)。

【0217】

30

c) (3- $\{[2-(2\text{-フルオロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}$ -4-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステル

ジクロロメタン (5 mL) 中の 2-(2-フルオロフェニル)エチルアミン (180 mg) を、(3-ホルミル-4-メトキシフェニル)-酢酸 (260 mg) に加えた。30 分間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.5 g) を加えた。さらなる 2.5 時間後に、反応混合液を蒸発して、残渣を調整された SCX カートリッジ (10 g Varian) に負荷した。カートリッジをメタノール (50 mL) で洗浄し、次いで、メタノール/0.880 アンモニア溶液 [4 : 1] (50 mL) で溶離した。溶離フラクションを濃縮し、残渣をメタノール (10 mL) の中に溶解して、トリメチルクロロシラン (2 mL) を加えた。18 時間後に、反応混合液を蒸発して、残渣をイソヘキサン/酢酸エチル [4 : 1 ~ 1 : 1 ~ 0 : 1] + 1% トリエチルアミンを溶離するシリカで精製して、副標題化合物を油 (0.30 g) として得た。

m/z 332(M+H)⁺ (APCI)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 - 7.00 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (s, 6H)。NH は見られない。

【0218】

40

d) [3-(tert-ブトキシカルボニル-[2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-アミノ}-メチル)-4-メトキシフェニル]-酢酸メチルエステル

二炭酸ジ-tert-ブチル (0.30 g) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の (3- $\{[2-(2\text{-フルオロフェニル})\text{-エチルアミノ}]\text{-メチル}\}$ -4-メトキシフェニル)-酢

50

酸メチルエステル(0.30 g)の溶液に加えた。2時間後に、反応液を濃縮して、ジクロロメタン中のメタノール(0%~1%)のグラジエントで溶離するシリカで精製して、副標題化合物を油(0.25 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 6.95 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0219】

e) [2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-[5-(2-ヒドロキシーエチル)-2-メトキシベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン中の2M水素化ホウ素リチウム(1.5 mL)を、テトラヒドロフラン(5 mL)中の[3-({tert-ブトキシカルボニル-[2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-アミノ}-メチル)-4-メトキシフェニル]-酢酸メチルエステル(0.25 g)の溶液に、0℃で窒素下に加えた。4時間後に、反応液を酢酸エチルの添加によりクエンチした。反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で順次二回抽出し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。ジクロロメタン中のメタノール(0%~1%)のグラジエントで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を油(0.25 g)として得た。

m/z 404(M+H)⁺ (APCI)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.00 (m, 6H), 6.79 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 5H), 3.50 - 3.30 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

【0220】

f) 7-{2-[2-(3-{[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-メチル}-4-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシーエチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

[2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-[5-(2-ヒドロキシーエチル)-2-メトキシベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.25 g)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシーエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1 g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、表題化合物を白色の固体(52 mg)として得た。

m/z 512 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

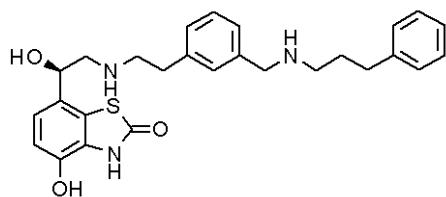
^1H NMR (300 MHz, DMSO, 90℃) δ 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.23 - 2.88 (m, 10H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

【実施例31】

【0221】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-フェニルプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

【化71】



a) (3-{[tert-ブトキシカルボニル-(3-フェニルプロピル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステル

水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.0 g)を、ジクロロメタン(10 mL)中の3-フェニルプロピル-1-アミン(0.6 g)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸メ

チルエステル(0.52 g)の溶液に加えた。4時間後に、反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注入して、ジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。合併した有機物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過して、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.0 g)をろ液に加えた。18時間後に、反応混合液を蒸発して、残渣を、ジクロロメタン中のメタノール(1%)で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を油(0.93 g)として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 7H), 4.42 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0222】

b) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-フェニル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

(3-{[tert-ブトキシカルボニル-(3-フェニル-プロピル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステル(0.93 g)から、実施例30(e工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(666 mg)として得た。

m/z 314($M+2H-tBu$)⁺ (APCI)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.01 (m, 7H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (t, 1H)。

【0223】

c) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-フェニル-プロピル)アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-フェニル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(220 mg)および塩酸7-4-ヒドロキシ3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)から、実施例30(f工程)の方法を用いて製造して、表題化合物を白色の固体(59 mg)として得た。

m/z 478 ($M+H$)⁺ (Agilent multimode)

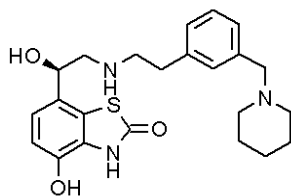
^1H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.44 - 7.13 (m, 9H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.27 - 2.83 (m, 8H), 2.66 (t, 2H), 1.95 (quintet, 2H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

【実施例32】

【0224】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化72】



a) 1-ボラニル-1-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-ピペリジニウム (3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(0.64 g)、酢酸(0.18 mL)およびピペリジン(0.29 mL)を、ジクロロメタン(10 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.95 g)を加えて、反応液を終夜攪拌した。

24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷して、メタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10 mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(0.67 g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム

ム(0.45 g)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2 M、50 mL)を加えて、エタノールを蒸発した。水相を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出して、合併した有機物を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、0℃に窒素下に、冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2 M溶液、2.25 mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、ジエチルエーテル/イソヘキサン[1:1~1:0]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油(133 mg)として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (q, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 1H)。

【0225】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(292 mg)を、ジクロロメタン(4 mL)中の1-ボラニル-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-ピペリジニウム(133 mg)の溶液に加えた。75分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(10 g); 水(10 mL); 飽和水性重炭酸ナトリウム(10 mL)および酢酸エチル(20 mL): の混合液に注入して、10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合併した有機物を、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。残渣をメタノール(10 mL)の中に溶解して、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(24 μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えた。18時間後に、0.880アンモニア溶液(0.5 mL)を加えて、反応混合液を真空下に濃縮した。残渣を、アセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール/0.880アンモニア溶液[4:1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解した。エチレンジアミン(0.25 mL)を加えて、混合液を5分間還流して、蒸発した。残渣をトリフルオロ酢酸(1 mL)で処理して、蒸発した。HPLCのA法による精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を、白色の固体(48 mg)として得た。

m/z 428 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

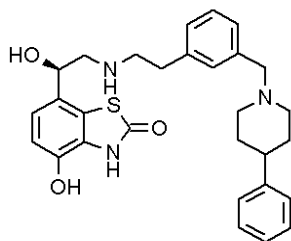
¹H NMR (300MHz, DMSO, 90℃) δ 7.44 - 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.35 - 2.92 (m, 10H), 1.84 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.45 (m, 2H)。交換可能な6個のHは、高温では見られない。

【実施例33】

【0226】

4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(4-フェニルピペリジン-1-イルメチルフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

【化73】



a) 1-ボラニル-1-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジニウム

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(0.64 g)、酢酸(0.18 mL)および4-フェニル-ピペリジン(0.48 mL)を、ジクロロメタン(10 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.95 g)を加えて、反応液を終夜攪拌した。24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷して、メタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(2 M、50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10 mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(0.67 g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(0.45 g)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2 M、50 mL)を加えて、エタノールを蒸発した。水相を酢酸エチル(3 × 50 mL)で抽出して、合併した有機物を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、0℃に、窒素下に、冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2 M溶液、2.25 mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、ジエチルエーテル：イソヘキサン[1：1～1：0]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油193 mgとして得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.14 (m, 9H), 4.09 (s, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。

【0227】

b) 4-ヒドロキシ-7-(1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)]-エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(320 mg)を、ジクロロメタン(4 mL)中の1-ボラニル-1-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジニウム(193 mg)の溶液に加えた。75分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(10 g)；水(10 mL)；飽和水性重炭酸ナトリウム(10 mL)および酢酸エチル(20 mL)：の混合液に注入した。10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合併した有機物を水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。残渣をメタノール(10 mL)の中に溶解し、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(24 μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えた。18時間後に、0.880アンモニア溶液(0.5 mL)を加えて、反応混合液を真空下に濃縮した。残渣をアセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール／0.880アンモニア溶液[4：1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、エチレンジアミン(0.25 mL)を加えて、混合液を5分間還流して、蒸発した。残渣をトリフルオロ酢酸で処理して、蒸発した。HPLCのA法による精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を、白色の固体(82 mg)として得た。

m/z 504 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90℃) δ 7.46 - 7.27 (m, 6H), 7.21 (t, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 6H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 4H))

。交換可能な6個のHは、高温では見られない。

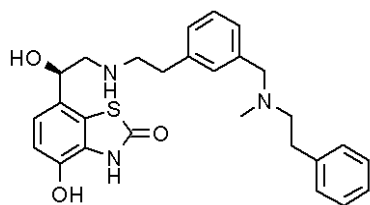
【実施例34】

【0228】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(メチル-フェネチル-アミ

ノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化74】



a) N-ボラニル-2-{3-[(メチル-フェネチル-アンモニウム)-メチル]-フェニル}-エタノール

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(0.64 g)、酢酸(0.18 mL)およびメチル-フェネチル-アミン(0.44 mL)を、ジクロロメタン(10 mL)の中で合併した。1時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.95 g)を加えて、反応液を終夜攪拌した。24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(10 g Varian)に負荷して、メタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(2 M、50 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10 mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(0.67 g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(0.45 g)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2 M、50 mL)を加えて、エタノールを蒸発した。水相を酢酸エチル(3 × 50 mL)で抽出して、合併した有機物を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、0℃にN₂下で、冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(THF中の2 M溶液、2.25 mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、ジエチルエーテル：イソヘキサン[1：1～1：0]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油(446 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.16 (m, 9H), 4.12 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 4H), 2.54 (s, 3H)。

【0229】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(メチル-フェネチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(455 mg)を、ジクロロメタン(4 mL)中のN-ボラニル-2-{3-[(メチル-フェネチル-アンモニウム)-メチル]-フェニル}-エタノール(253 mg)の溶液に加えた。75分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(10 g)；水(10 mL)；飽和水性重炭酸ナトリウム(10 mL)および酢酸エチル(20 mL)：の混合液に注入した。10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合併した有機物を水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。残渣をメタノール(10 mL)の中に溶解し、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(24 μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えた。18時間後に、0.880アンモニア溶液(0.5 mL)を加えて、反応混合液を濃縮した。残渣をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1：1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g, Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1：1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール/0.880アンモニア溶液[4：1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、エチレンジアミン(0.25 mL)を加えて、混合液を5分間還流して、蒸発した。残渣をトリフルオロ酢酸で処理して、蒸発した。HPLCのA法による精製、蒸発およびジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を白色の固体(16.3 mg)として得た。

m/z 478 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

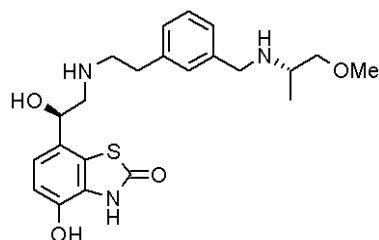
¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.44 - 7.15 (m, 9H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 3.28 - 2.90 (m, 11H), 2.67 - 2.60 (m, 2H)。交換可能な6個のHは、高温では見られない。

【実施例35】

【0230】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-({2-[3-({[1S-2-メトキシ-1-メチルエチル]アミノ}メチル)フェニル]エチル}アミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンビス-塩酸塩

【化75】



a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(2-メトキシ-1S-メチルエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

1S-メトキシ-2-プロピルアミン(0.267g)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、356mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造した。60%ジエチルエーテル/イソヘキサンで溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を無色の油(280mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 4.51 - 4.28 (m, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.85 (q, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 9H), 1.11 (d, 3H)。

【0231】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-({2-[3-({[1S-2-メトキシ-1-メチルエチル]アミノ}メチル)フェニル]エチル}アミノ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(2-メトキシ-1S-メチルエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(280mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。残渣をHPLCのB法により精製した。精製された物質をアセトニトリル(2mL)の中に溶解して、過剰の2M塩化水素のエーテル溶液で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリルの中に再溶解して、過剰の2M塩化水素のエーテル溶液で二回目に処理して、蒸発した。残渣をジエチルエーテルで粉末化して、ろ過して、表題化合物を白色の固体(100mg)として得た。

m/z 432 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.00 - 8.88 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.99 - 4.97 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 2H), 1.28 (d, 3H)。

【実施例36】

【0232】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

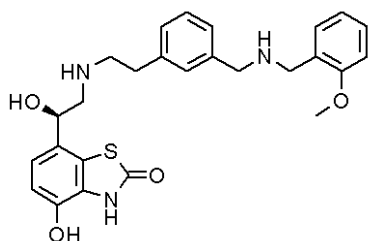
10

20

30

40

【化 7 6】



a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(2-メトキシベンジル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

2-メトキシベンジルアミン(0.411 g)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程)(356 mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造した。60%ジエチルエーテル/イソヘキサンで溶離するシリカでの精製は、副標題化合物を微黄色の油(504 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.05 (m, 7H), 6.93 (t, 1H), 6.84 (d, , 1H), 4.49 - 4.38 (m, 4H), 3.84 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 1.47 - 1.47 (m, 9H)。

【0233】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)メチル]フェニル}エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

20

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(2-メトキシベンジル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(252 mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.1 g)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。粗製の生成物をHPLCのB法により精製した。精製された物質をアセトニトリル(2 mL)の中に溶解して、トリフルオロ酢酸で処理し、蒸発して、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、ろ過して、表題化合物を白色の固体(81 mg)として得た。

m/z 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (Agilent multimode)

^1H NMR (400 MHz, DMSO , 90°C) δ 7.39 - 7.30 (m, 6H), 7.06 (d, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.25 - 3.00 (m, 6H)。交換可能な7個のHは、高温では見られない。

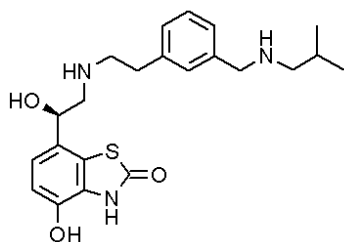
30

【実施例37】

【0234】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(イソブチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 7 7】



40

a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(イソブチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル

イソブチルアミン(1.182 g)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、356 mg)から、実施例16(b工程)の方法を用いて製造した。ジエチルエーテル/イソヘキサン[1:1]で溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を微黄色の油(451 mg)として得た。

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 9H), 0.87 (d, 6H)。

【0235】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-{2-[3-(イソブチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(イソブチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (225 mg) および 塩酸 7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン (100 mg) から、実施例 3 (b 工程) の方法を用いて製造した。組成の生成物を HPLC の A 法により精製した。精製された物質をアセトニトリル (2 mL) の中に溶解して、1 滴の濃塩酸で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリル/イソプロパノール [1 : 1] の中に溶解して、1 滴の濃塩酸で処理して、蒸発した。残渣をジエチルエーテルで粉末化し、ろ過して、乾燥して、表題化合物を白色の固体 (27 mg) として得た。

m/z 416 ($M+H$)⁺ (Agilent multimode)

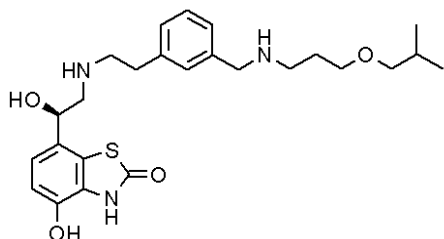
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 7.51 - 7.25 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.04 (septet, 1H), 0.94 (d, 6H)。

【実施例 38】

【0236】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-イソブトキシプロピルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 78】



a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(3-イソブトキシプロピル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

3-(イソブトキシ)プロピルアミン (0.393 g) および (3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル (実施例 1、a 工程、356 mg) から、実施例 16 (b 工程) の方法を用いて製造した。ジエチルエーテル/イソヘキササン [3 : 2] で溶離するシリカでの精製により、副標題化合物を油 (464 mg) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 9H), 0.88 (d, 6H)。

【0237】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-イソブトキシプロピルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(3-イソブトキシプロピル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (232 mg) および 塩酸 7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン (100 mg) から、実施例 3 (b 工程) の方法を用いて製造した。粗製の生成物を HPLC の B 法により精製した。精製された物質をアセトニトリル (2 mL) の中に溶解して、1 滴の濃塩酸で処理して、

蒸発した。残渣をアセトニトリル／／イソプロパノール[1 : 1]の混合液の中に溶解して、1滴の濃塩酸で処理して、蒸発した。残渣をジエチルエーテルで粉末化し、ろ過して、乾燥して、表題化合物を白色の固体(54mg)として得た。

m/z 474 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

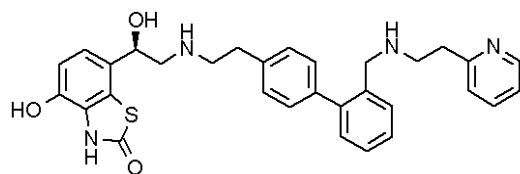
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.28 - 9.14 (m, 3H), 8.94 - 8.85 (m, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.09 - 2.91 (m, 6H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 0.83 (d, 6H)。

【実施例 39】

【0238】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{2'-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オントリーストリフルオロ酢酸塩

【化79】



a) [4'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-2-イルメチル]-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(2'-ホルミル-ビフェニル-4-イル)-酢酸メチルエステル(実施例26、a工程、533mg)および2-(2-アミノエチル)ピリジン(244mg)から、実施例26(b工程)に記述される手順に従って製造した。ジクロロメタン中でメタノール(0~10%)のグラジエントで溶離するシリカでの精製は、副標題化合物を油(300mg)として得た。

m/z 433 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 9H), 7.05 (dd, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.93 (q, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0239】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{2'-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オントリーストリフルオロ酢酸塩

[4'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ビフェニル-2-イルメチル]-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(250mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(108mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、(乾燥剤として硫酸ナトリウム)、表題化合物を白色の固体(10mg)として得た。

m/z 541 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 8.44 (d, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.17 (m, 9H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 4H)。交換可能な8個のHは、90°Cでは見られない。

【実施例 40】

【0240】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

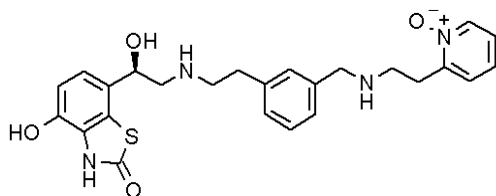
10

20

30

40

【化 8 0】



a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-2-[1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

二炭酸ジ-tert-ブチル(275mg)を、ジクロロメタン(10mL)中の2-{3-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エタノール(実施例11、a工程、260mg)の溶液に加えた。1.5時間後に、3-クロロ過安息香酸(70%級、300mg)を加えた。さらなる1.5時間後に、反応混合液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理して、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離して、飽和水性炭酸ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄し、次いで、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発して、副標題化合物を澄明な油(450mg)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.26 - 7.03 (m, 7H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.49 (s, 9H)、OHは見られない。

【0241】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-2-[1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(300mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(110mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、表題化合物を白色の固体(35mg)として得た。

m/z 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (Agilent multimode)

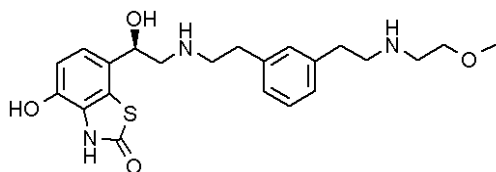
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 5H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.50 - 2.91 (m, 10H)。

【実施例41】

【0242】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{3-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン-ビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 8 1】



a) (3-{2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-エチル}-フェニル)-酢酸エチルエステル

Dess-Martinペルイオジナン(1.5g)を、乾燥ジクロロメタン(50mL)中の[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(700mg)[EP 1577291に従って製造された]の溶液に、0℃で、加えた。2時間後に、反応液を酢酸エチル(100mL)、チオ硫酸ナトリウム(13g)、水(50mL)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100mL)の混合液に注入して、10分間激しく攪拌した。水相を分離して、

酢酸エチル(30 mL)で抽出した。合併した有機物を、水(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、蒸発した。粗製のアルデヒド(220 mg)の一部をジクロロメタン(2 mL)の中に溶解して、2-メトキシエチルアミン(170 mg)、に引き続いて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(430 mg)を加えた。2時間後に、反応混合液をジクロロメタンで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥させて、二炭酸ジ-tert-ブチル(450 mg)に加えた。24時間後に、反応液をジクロロメタン中のエタノール(0~2%)のグラジエントで溶離するシリカで精製して、副標題化合物を油(240 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (t, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 4.15 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 3.38 - 3.26 (m, 5H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, 3H)。

10

【0243】

b){2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エチル}-(2-メトキシ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン溶液中の2M水素化ホウ素リチウム(0.7 mL)を、テトラヒドロフラン(10 mL)中の(3-{2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-エチル}-フェニル)-酢酸エチルエステル(230 mg)の溶液に加えて、加熱して、1時間還流した。冷却して、反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和重炭酸水溶液で二回、食塩水で一回、順次抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、蒸発して、副標題化合物を油(200 mg)として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 3.85 (q, 2H), 3.52 - 3.22 (m, 9H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 1.45 (s, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0244】

c)4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-[2-{3-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

{2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エチル}-(2-メトキシ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200 mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(110 mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、表題化合物を白色の固体(35 mg)として得た。

30

m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (Agilent multimode)

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 8H), 2.93 (s, 4H)。

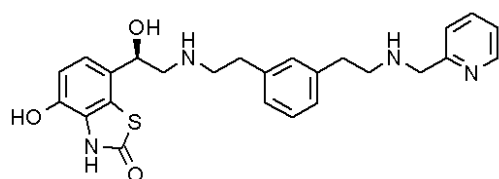
【実施例42】

【0245】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-エチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン-トリフルオロ酢酸塩

40

【化82】



a){3-[2-(tert-ブトキシカルボニル-ピリジン-2-イルメチル-アミノ)-エチル]-フェニル}-酢酸エチルエステル

2-アミノメチルピリジン(220 mg)および[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェ

50

ニル]－酢酸エチルエステル(220mg)から、実施例41(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(280mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (ddd, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.25 - 7.01 (m, 6H), 4.51 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 1.44 (d, 9H), 1.24 (t, 3H)。溶液中で回転異性体。

【0246】

b){2-[3-(2-ヒドロキシ－エチル)－フェニル]－エチル}－ピリジン－2－イルメチル－カルバミン酸tert－ブチルエステル

{3-[2-(tert－ブトキシカルボニル－ピリジン－2－イルメチル－アミノ)－エチル]－フェニル}－酢酸エチルエステル(0.27g)から、実施例41(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(280mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, 0.5H), 8.53 (d, 0.5H), 7.89 (t, 0.5H), 7.64 (td, 0.5H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 6.95 (m, 4H), 4.70 (dd, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 4H), 1.42 (d, 9H)。溶液中で回転異性体。

【0247】

c)4-ヒドロキシ－7-{1R-ヒドロキシ－2-[2-(3-{2-[(ピリジン－2－イルメチル)－アミノ]－エチル}－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－3H-ベンゾチアゾール－2-オントリストリフルオロ酢酸塩

{2-[3-(2-ヒドロキシ－エチル)－フェニル]－エチル}－ピリジン－2－イルメチル－カルバミン酸tert－ブチルエステル(200mg)および塩酸7-(2-アミノ－1R-ヒドロキシ－エチル)－4-ヒドロキシ－3H-ベンゾチアゾール－2-オン(110mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造して、表題化合物を白色の固体(75mg)として得た。

m/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

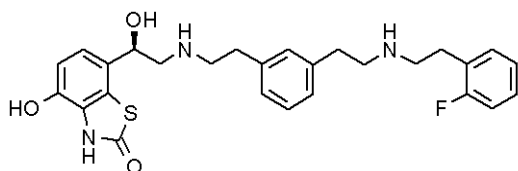
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.29 - 2.85 (m, 10H)。

【実施例43】

【0248】

7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-フルオロ－フェニル)－エチルアミノ]－エチル}－フェニル)－エチルアミノ]－1R-ヒドロキシ－エチル}－4-ヒドロキシ－3H-ベンゾチアゾール－2-オンビス－塩酸塩

【化83】



a)[3-(2-{tert－ブトキシカルボニル－[2-(2-フルオロ－フェニル)－エチル]－アミノ}－エチル)－フェニル]－酢酸エチルエステル

2-(2-フルオロフェニル)エチルアミン(222mg)および[3-(2-ヒドロキシ－エチル)－フェニル]－酢酸エチルエステル(220mg)から、実施例41(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(100mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 6.95 (m, 8H), 4.14 (q, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 4H), 3.00 - 2.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, 3H)。

【0249】

b)[2-(2-フルオロ－フェニル)－エチル]－{2-[3-(2-ヒドロキシ－エチル)－フェニル]－エチル}－カルバミン酸tert－ブチルエステル

[3-(2-{tert－ブトキシカルボニル－[2-(2-フルオロ－フェニル)－エチル]

10

20

30

40

50

]ーアミノ}ーエチル)ーフェニル]ー酢酸エチルエステル(100mg)から、実施例41(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を油(90mg)として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.42 - 6.95 (m, 8H), 4.31 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (q, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 4H), 2.56 (s, 9H)。

【0250】

c) 7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-フルオロフェニル)ーエチルアミノ]ーエチル}ーフェニル)ーエチルアミノ]ー1R-ヒドロキシエチル}ー4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[2-(2-フルオロフェニル)ーエチル]ー{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)ーフェニル]ーエチル}ーカルバミン酸tert-ブチルエステル(90mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)ー4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(55mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。HPLCからの、トリフルオロ酢酸塩、をジエチルエーテル中の2M塩酸(4mL)で処理して、蒸発して、標題化合物を白色の固体(20mg)として得た。

m/z 496 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

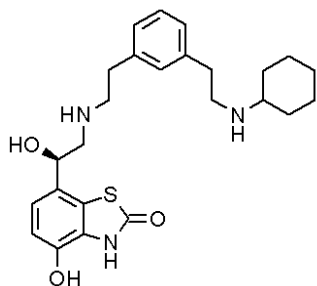
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.30 (s, 3H), 8.90 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.09 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.00 (t, 1H), 3.24 - 2.91 (m, 14H)。

【実施例44】

【0251】

7-(2-{2-[3-(2-シクロヘキシルアミノエチル)ーフェニル]ーエチルアミノ}ー1R-ヒドロキシエチル)ー4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化84】



a) (3-シクロヘキシルカルバモイルメチルフェニル)ー酢酸

シクロヘキシルアミン(510mg)、(3-カルボキシメチルフェニル)ー酢酸(1.0g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(700mg)およびヒュウニツヒの塩基(0.9mL)を丸底フラスコに加えて、ジクロロメタン(40mL)の中に室温で溶解した。混合液を室温で5分間攪拌し、次いで、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)ー3-エチルカルボジイミド(990mg)を加えた。混合液を室温で3時間攪拌した。混合液を、ジクロロメタン(40mL)で希釈して、2M塩酸(2×40mL)で洗浄した。有機層を単離して、2M水酸化ナトリウム(2×40mL)で抽出した。塩基性の抽出液を単離し、2M塩酸で酸性化して、ジクロロメタン(2×40mL)で抽出した。ジクロロメタン抽出液を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、濃縮して、副標題化合物626mgを白色の固体として得た。

m/z 276 (M+H)⁺ (APCI)

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 5.33 - 5.30 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 0.96 (m, 3H)。

【0252】

b) 2-[3-(2-シクロヘキシルアミノエチル)ーフェニル]ーエタノール

(3-シクロヘキシルカルバモイルメチルフェニル)ー酢酸(620mg)を乾燥ジクロ

ロメタン(25 mL)の中に溶解して、ボラン-硫化メチル複合体(2 M、12 mL)で室温で処理した。反応液を室温で1時間、および還流してさらに1時間、攪拌した。混合液を冷却し、メタノールでクエンチして、2 M塩酸(25 mL)で処理した。酸性化した混合液を還流して10分間加熱し、冷却して、2 M水酸化ナトリウムで塩基性化した。塩基性の混合液をジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。有機抽出液を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、濃縮して、副標題化合物500 mgを、油として得た。

m/z 248 [M+H]⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, 1H), 7.06 (d, 3H), 3.85 (t, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 4H), 2.79 - 2.75 (m, 2H), 2.41 (quintet, 1H), 1.87 (d, 2H), 1.72 (d, 2H), 1.60 (d, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 2H)。

10

【0253】

c) シクロヘキシル-{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-[3-(2-シクロヘキシルアミノエチル)-フェニル]-エタノール(360 mg)をジクロロメタン(18 mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(320 mg)で室温で処理した。生じた溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、混合液を濃縮して、収集した残渣を、ジクロロメタン：酢酸エチル8：1で溶離するシリカで精製して、副標題化合物460 mgを油として得た。

m/z 248 [M+H]⁺ (APCI)

【0254】

20

d) 7-(2-{2-[3-(2-シクロヘキシルアミノエチル)-フェニル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

シクロヘキシル-{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200 mg)を乾燥ジクロロメタン(20 mL)の中に溶解して、Dess-Martinペルイオジナン(300 mg)で室温で処理した。生じた混合液を、窒素下に室温で1時間攪拌した。反応混合液を、酢酸エチル(40 mL)で希釈して、飽和チオ硫酸ナトリウム(20 mL)および飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。二相の混合液を10分間攪拌して、有機層を分離した。残存する水層を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。有機抽出液を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、濃縮して、油を得た。単離した油をメタノール(10 mL)の中に溶解して、メタノール(10 mL)および酢酸(40 mL)の中に溶解した、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(130 mg)の攪拌した溶液に、窒素下に、加えた。混合液を室温で5分間攪拌し、次いで、水素化シアノホウ素ナトリウム(40 mg)を加えて、反応液を室温でさらなる4時間攪拌した。反応混合液を0.880アンモニアでクエンチして、濃縮した。単離した残渣を、イソプロパノール：アセトニトリル(5：1、5 mL)の中に溶解して、Tosic-65A樹脂に吸着した。樹脂をイソプロパノール：アセトニトリル(5：1)で洗浄して、イソプロパノール：0.880アンモニアで溶離した。塩基性の溶離液を濃縮して、単離した残渣を、トリフルオロ酢酸の中に溶解して、濃縮して、SymmetryPrep[登録商標]C8カラム5 μm、19×50 mmを使用している、分取HPLCにより精製して、油を得た。油をアセトニトリルの中に溶解して、ジエチルエーテル中の、2 M塩酸で処理して、表題化合物79 mgを白色の固体として得た。

30

m/z 456 (M+H)⁺ (Agilent multimode+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H), 9.04 (bs, 2H), 8.85 (bs, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (bs, 1H), 4.99 (t, 1H), 3.17 - 2.95 (m, 10H), 2.06 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.61 (d, 1H), 1.39 - 1.08 (m, 6H)。

40

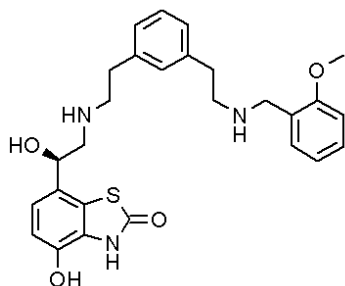
【実施例45】

【0255】

50

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(2-メトキシベンジルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化85】



10

a) {3-[(2-メトキシベンジルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸

2-メトキシベンジルアミン(1.4 g)、(3-カルボキシメチル-フェニル)-酢酸(2 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.4 g)、ヒュウニツヒの塩基(1.8 mL)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(2.0 g)から、実施例44(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物990 mgを白色の固体として得た。

m/z 314 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (bs, 1H), 8.31 (t, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (s, 2H)。

20

【0256】

b) 2-{3-[2-(2-メトキシベンジルアミノ)-エチル]-フェニル}-エタノール

{3-[(2-メトキシベンジルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸(3.0 g)およびボラン-硫化メチル複合体(2 M、48 mL)から、実施例44(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物2.7 gを油として得た。

m/z 286 (M+H)⁺ (APCI)

【0257】

c) {2-[3-[2-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]-エチル]}-(2-メトキシベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

30

2-{3-(2-メトキシベンジルアミノ)-エチル}-フェニル}-エタノール(2.7 g)および二炭酸ジ-tert-ブチル(2.1 g)から、実施例44(c工程)の方法を用いて製造した。化合物をジクロロメタン：酢酸エチル5：1で溶離するシリカで精製して、副標題化合物3.5 gを油として得た。

m/z 286 (M+H)⁺ (APCI)-質量分析計の中でBoc基は、ばらばらになる。

【0258】

d) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(2-メトキシベンジルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

40

{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]-エチル]}-(2-メトキシベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200 mg)、Dess-Martinペルイオジナン(260 mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(110 mg)および水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)から、実施例44(d工程)の方法を用いて製造して、標題生成物126 mgを白色の固体として得た。

m/z 494 (M+H)⁺ (Agilent multimode+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.28 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 9.22 (bs, 2H), 8.92 (bs, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.14 (t

50

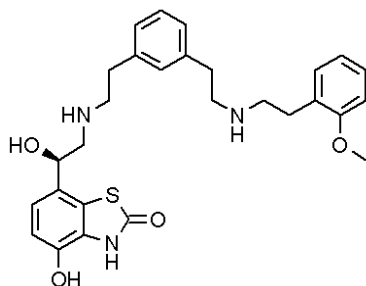
, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.17 - 3.00 (m, 10H)。

【実施例 46】

【0259】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-[2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化86】



10

a) (3-{[2-(2-メトキシフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル}-フェニル)-酢酸

(3-カルボキシメチルフェニル)-酢酸 (2.00 g)、2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミン (1.60 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.40 g)、ヒュウニツヒの塩基 (1.8 mL)、塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (2.00 g) から、実施例 44 (a 工程) の方法を用いて製造して、副標題化合物 1.03 g を白色の固体として得た。

20

m/z 328 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.81 (t, 2H), 5.65 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.74 (t, 2H)。

【0260】

b) 2-(3-{2-[2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-フェニル)-エタノール

(3-{[2-(2-メトキシフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル}-フェニル)-酢酸 (1.03 g) およびボラン-硫化メチル複合体 (2 M、1.5 mL) から、実施例 44 (b 工程) の方法を用いて製造して、副標題化合物 890 mg を油として得た。

30

m/z 300 (M+H)⁺ (APCI)

【0261】

c) {2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]-エチル}-[2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-(3-{2-[2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-フェニル)-エタノール (900 mg) および二炭酸ジ-tert-ブチル (700 mg) から、実施例 44 (c 工程) の方法を用いて製造した。化合物をジクロロメタン：酢酸エチル 5：1 で分離するシリカで精製して、副標題化合物 1.13 g を油として得た。

40

m/z 300 (M+H)⁺ (APCI) - 質量分析計の中で Boc 基は、ばらばらになる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 4H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 5H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 2.84 - 2.79 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)。

【0262】

d) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-[2-(2-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]-エチル}-[2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (200 mg)、Dess-Martin ペルイオジナン (250 mg)、塩酸 7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-

50

ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(110mg)および水素化シアノホウ素ナトリウム(34mg)から、実施例44(d工程)の方法を用いて製造して、標題化合物106mgを白色の固体として得た。

m/z 508 (M+H)⁺ (Agilent multimode+)

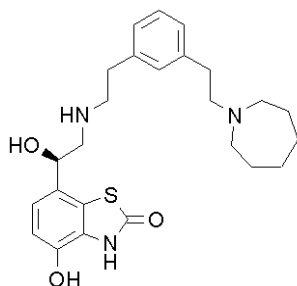
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H), 9.83 (bs, 1H), 9.23 (bs, 2H), 8.93 (bs, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (t, 4H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.01 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 14H)。

【実施例47】

【0263】

7-(2-{2-[3-(2-アゼパン-1-イル-エチル)-フェニル]-エチルアミノ}-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化87】



10

20

a) [3-(2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル)-フェニル]-酢酸

(3-カルボキシメチル-フェニル)-酢酸(990mg)、アゼパン(500mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(690mg)、ヒュウニツヒの塩基(0.89mL)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(980mg)から、実施例44(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物700mgを固体として得た。

m/z 276 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 1.70 (quintet, 2H), 1.60 (quintet, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H)。

30

【0264】

b) 2-[3-(2-アゼパン-1-イル-エチル)-フェニル]-エタノール

[3-(2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル)-フェニル]-酢酸(700mg)およびボラン-硫化メチル複合体(2M、14.5mL)から、実施例44(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物540mgを油として得た。

m/z 248 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (t, 3H), 3.85 (t, 1H), 2.86 (t, 2H), 2.79 - 2.55 (m, 8H), 1.74 - 1.52 (m, 8H)。

【0265】

c) (2-{3-[2-(アゼパン-1-イル-κN)エチル]フェニル}-エタノール)(トリヒドリド)ボロン

40

2-[3-(2-アゼパン-1-イル-エチル)-フェニル]-エタノール(540mg)を乾燥テトラヒドロフラン(20mL)の中に溶解して、0℃に冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(2M、1.7mL)を、冷却した溶液に、滴下して加えた。反応液を0℃で10分間攪拌して、次いで、メタノールでクエンチした。反応混合液を濃縮して、単離した残渣を、酢酸エチル：ジクロロメタン(1：7)で溶離するシリカで精製して、副標題化合物460mgを白色の固体として得た。

m/z 248 (M+H)⁺ (APCI)-ボラン複合体は、質量分析計の中で分解する。

【0266】

d) 7-(2-{2-[3-(2-アゼパン-1-イル-エチル)-フェニル]-エチルアミノ}

50

ー 1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

(2-{3-[2-(アゼパン-1-イル-κ N)エチル]フェニル}エタノール)(トリヒドリド)ボロン(200 mg)を乾燥ジクロロメタン(20 mL)の中に溶解して、Dess-Martin ペルイオジナン(3900 mg)で室温で処理した。生じた混合液を、窒素下に室温で1時間攪拌した。反応混合液を、酢酸エチル(40 mL)で希釈して、飽和チオ硫酸ナトリウム(20 mL)および飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。二相の混合液を、10分間攪拌して、有機層を分離した。残存する水層を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。有機抽出液を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、濃縮して、油を得た。単離した油をメタノール(10 mL)の中に溶解して、メタノール(10 mL)および酢酸(40 mL)の中に溶解した、塩酸7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(160 mg)の攪拌した溶液に、窒素下に、加えた。混合液を室温で5分間攪拌し、次いで、水素化シアノホウ素ナトリウム(53 mg)を加えて、反応液を室温でさらなる4時間攪拌した。反応混合液を0.880 アンモニアでクエンチして、濃縮した。単離した残渣を、イソプロパノール：アセトニトリル(5：1、5 mL)の中に溶解して、Tosic-65A樹脂に吸着した。樹脂をイソプロパノール：アセトニトリル(5：1)で洗浄して、イソプロパノール：0.880 アンモニアで溶離した。塩基性の溶離液を濃縮して、単離した残渣を、乾燥テトラヒドロフラン(20 mL)の中に溶解して、エチレンジアミン(0.2 mL)で処理した。混合液を還流で5分間攪拌し、次いで、室温に冷却して、濃縮した。収集した残渣をトリフルオロ酢酸の中に溶解して、濃縮して、SymmetryPrep[登録商標]C8カラム5 μm、19×50 mmを使用している、分取HPLCにより精製して、油を得た。油をアセトニトリルの中に溶解して、ジエチルエーテル中の、2 M塩酸で処理して、表題化合物61 mgを、白色の固体として得た。

m/z 456 (M+H)⁺ (Agilent multimode+)

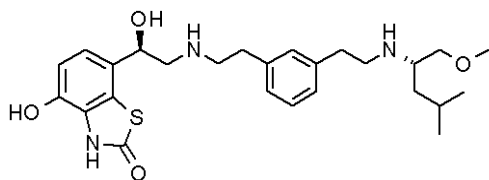
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.64 (bs, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.13 (t, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (bs, 1H), 4.97 (t, 1H), 3.39 (bs, 2H), 3.23 - 2.95 (m, 12H), 1.82 (bs, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 4H)。

【実施例48】

【0267】

4-ヒドロキシ-7-[1 R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(1 S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化88】



a) 1 S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミン

水素化ナトリウム(380 mg)をヘキサンで洗浄して、乾燥テトラヒドロフラン(8 mL)の中に窒素下に懸濁した。乾燥テトラヒドロフラン(20 mL)の中に溶解した、(S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン-1-オール(1.0 g)を、攪拌した懸濁液に滴下して室温に加えた。生じた混合液を、室温で2時間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(1.2 g)を滴下して加えて、反応液を室温でさらなる2時間攪拌した。混合液を酢酸エチル(50 mL)で希釈して、食塩水(50 mL)で洗浄した。有機層を単離して、残存する水層を酢酸エチル(2×25 mL)抽出した。有機抽出液を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、濃縮して、副表題生成物700 mgを、粗製の混合物として得た。

m/z 132 (M+H)⁺ (APCI)

【0268】

b){3-[((1S)-1-メトキシメチル-3-メチル-ブチルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸

(3-カルボキシメチル-フェニル)-酢酸(560mg)、1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミン(380mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(390mg)、ヒュウニツヒの塩基(0.45mL)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(560mg)から、実施例44(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物270mgを油として得た。

m/z 294 (M+H)⁺ (APCI)

【0269】

10

c)2-{3-[2-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エタノール

{3-[(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸(270mg)およびボラン-硫化メチル複合体(2M、4.5mL)から、実施例44(b工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物210mgを油として得た。

m/z 280 (M+H)⁺ (APCI)

【0270】

d){2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エチル}-((1S)-1-メトキシメチル-3-メチル-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

20

2-{3-[2-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エタノール(210mg)および二炭酸ジ-tert-ブチル(160mg)から、実施例44(c工程)の方法を用いて製造した。化合物をジクロロメタン：酢酸エチル6：1で溶離するシリカで精製して、副標題化合物0.15gを油として得た。

m/z 280 (M+H)⁺ (APCI)-Boc基は、質量分析計の中でばらばらになる

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 4.11 (d, 2H), 3.45 - 3.22 (m, 6H), 2.96 (s, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.54 (d, 11H), 0.92 (q, 6H)。

【0271】

e)4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[2-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-エチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

30

{2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エチル}-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(150mg)、Dess-Martinペルイオジナン(200mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(84mg)および水素化シアノホウ素ナトリウム(30mg)から、実施例44(d工程)の方法を用いて製造して、標題化合物45mgを白色の固体として得た。

m/z 488 (M+H)⁺ (Agilent multimode+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 10.29 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 9.12 - 8.97 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 6H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 0.89 (q, 6H)。

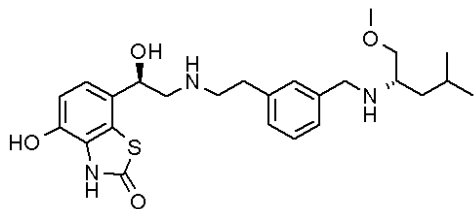
40

【実施例49】

【0272】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 8 9】



a) 2-〔3-〔(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-メチル〕-フェニル〕-エタノール

3-〔2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル〕-ベンズアルデヒド(350mg)および1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミン(250mg)を、ジクロロエタン(15mL)および酢酸(0.25mL)の中に溶解して、室温で10分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.2g)を混合液に加えて、反応液を室温でさらなる3時間攪拌した。混合液を、飽和重炭酸ナトリウム(25mL)およびジクロロメタン(25mL)の間に分配して、有機層を単離した。残存する水層をジクロロメタン(2×15mL)で抽出した。有機抽出液を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、濃縮した。単離した残渣をメタノールの中に溶解して、SCXカラムに吸着した。SCXをメタノールで洗浄して、粗製の生成物を、カラムからメタノール性のアンモニア(0.7M)で溶離した。塩基性の溶離液を濃縮して、副標題化合物120mgを油(粗製の生成物)として得た。

m/z 266 (M+H)⁺

【0273】

b)〔3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル〕-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-〔3-〔(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-メチル〕-フェニル〕-エタノール(120mg)および二炭酸ジtert-ブチル(100mg)から、実施例44(c工程)の方法を用いて製造した。化合物をジクロロメタン：酢酸エチル4：1で溶離するシリカで精製して、副標題化合物110mgを油として得た。

m/z 266 (M+H)⁺ (APCI)-Boc基は、質量分析計の中でばらばらになる。

【0274】

c) 4-ヒドロキシ-7-〔(R)-1-ヒドロキシ-2-(2-〔3-〔(S)-1-メトキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ)-メチル〕-フェニル〕-エチルアミノ)-エチル〕-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

〔3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル〕-(1S-メトキシメチル-3-メチル-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(110mg)、Dess-Martinペルイオジナン(150mg)、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(63mg)および水素化シアノホウ素ナトリウム(20mg)から、実施例44(d工程)の方法を用いて製造して、標題化合物45mgを白色の固体として得た。

m/z 474 (M+H)⁺ (Agilent multimode+)

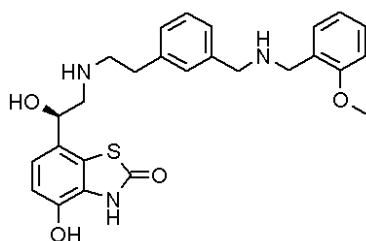
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 9.22 (bs, 2H), 8.97 (bs, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.12 (bs, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.20 - 3.15 (m, 3H), 3.03 - 3.01 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.79 (d, 3H)。

【実施例50】

【0275】

4-ヒドロキシ-7-〔1R-ヒドロキシ-2-(2-〔3-〔(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル〕-フェニル〕-エチルアミノ)-エチル〕-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-マロン酸塩

【化 90】



a) 3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒド

無水テトラヒドロフラン(300 mL)中の2-[2-(3-ブロモフェニル)-エトキシ]-テトラヒドロピラン(20 g)の溶液に-78℃で、n-ブチルリチウム(ヘキサン中で2.5 M、33.6 mL)を滴下して5分間にわたり加えた。暗黒色の溶液を-78℃で30分間保持し、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド(16.35 mL)を加えた。混合液を-78℃で半時間攪拌し、次いで、水性酢酸アンモニウムでクエンチして、室温に温めた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出して、有機物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空で濃縮して、黄色/オレンジ色の油(16.0 g)を得た。物質を、次の工程でさらなる精製無しで使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 3.84 (dt, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 4H)。

【0276】

b) (2-メトキシベンジル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン

トルエン(150 mL)中の3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒド(10 g)および2-メトキシベンジルアミン(6 g)の溶液に、TsOH(100 mg)を加えた。混合液をDean-Stark器具の中で2, 3時間還流して加熱した。約1 mLの水を追い出した。反応を、TLC、イソヘキサン/EtOAc(4/1、Rf約0.5)によりチェックした。混合液を冷却して、水性重炭酸塩で洗浄し、次いで、真空で濃縮した。残渣をトルエンで二回共沸して、エタノール(150 mL)の中に取り入れた。溶液を0℃に冷却して、水素化ホウ素ナトリウム(1.65 g)をゆっくりと加えた。反応液を室温に温め、終夜攪拌した。水を加えて(150 mL)、エタノールを真空下に除去した。残渣を、水性重炭酸塩および酢酸エチルの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空で濃縮して、黄色の油(6.5 g)を得た。物質を、次の工程でさらなる精製無しで使用した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.33 (dd, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.56 (t, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.70 - 3.49 (m, 4H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.50 (quintet, 1H), 1.75 - 1.29 (m, 4H)。

【0277】

c) (2-メトキシベンジル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(200 mL)中の(2-メトキシベンジル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン(15 g)の溶液に0℃で、N,N-ジイソプロピルアミン(3.7 mL)および二炭酸ジtert-ブチル(4.2 g)を加えた。反応液を4時間攪拌して、室温に温めた。反応液をジクロロメタンおよび水性重炭酸塩の間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、次いで、真空で濃縮して、黄色の油(18.1 g)を得た。物質を、次の工程でさらなる精製無しで使用した。

[M+H-BOC] 356

【0278】

10

20

30

40

50

d) (2-メトキシ-ベンジル)-{3-[2-(ヒドロキシ)-エチル]-ベンジル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

(2-メトキシ-ベンジル)-{3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (51 g) を、THF (250 mL)、AcOH (225 mL) および水 (150 mL) の混合液の中に溶解して、生じた混合液を合計 10 時間の間還流した。テトラヒドロフランおよび酢酸の大部分を蒸発して、水相の pH を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて、8 に調節した。水相を酢酸エチル (3 × 250 mL) で抽出して、合併した有機物を水 (250 mL)、食塩水 (250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、蒸発した。粗製の物質を、二つの部分で、ジクロロメタン：酢酸エチル (95 : 5 ~ 80 : 20 のグラジエント) で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油 (合計 17.2 g) を得た。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.07 - 6.88 (m, 4H), 4.63 (t, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (td, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0279】

e) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン

(2-メトキシ-ベンジル)-{3-[2-(ヒドロキシ)-エチル]-ベンジル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルから、実施例 36 (b 工程、56 mg) に記述されている手順に従って製造された、4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩の水 (3 mL) 中の激しく攪拌した溶液を、1 滴の濃水性アンモニアで滴下して処理した。2 分間攪拌後に、生じた沈殿をろ去して、水で洗浄した後に、真空下に室温で乾燥した。収量 26 mg。

20

m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.23 (d, 1H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H)。5 個の交換可能なプロトンは、高温では見られない。

30

【0280】

f) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-マロン酸塩

エタノール (2 mL) およびアセトニトリル (10 mL) の混合液の中の 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン (100 mg) の溶液に還流で (約 90 °C)、エタノール (0.5 mL) 中のマロン酸 (65 mg) の溶液を滴下して加えた。沈殿が添加の間に生成したが、酸の完全な添加で再溶解した。アセトニトリルを、かすかな曇りが持続するまで、加え、次いで、混合液を、溶液が澄明になるまで還流した。溶液を約 70 ~ 80 °C に冷却して、種晶を加えた (約 1 mg)。混合液を室温に冷却させて、ゆっくりと窒素下に終夜、攪拌した。溶液を、氷浴の中で 2 時間さらに冷却した。固体をろ過により収集し、アセトニトリル、次いで、エーテル (二回) で洗浄して、50 °C で高真空下に乾燥して、93 mg 収量の標題化合物を得た。

40

[M+H]⁺ 480

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.09 - 2.86 (m, 4H), 2.80 (s, 4H)。7 個の交換可能なプロトンは、観察されない。

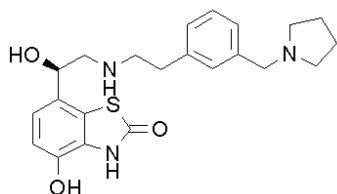
【実施例 51】

50

【0281】

4-ヒドロキシ-7-〔1R-ヒドロキシ-2-〔2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル〕-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化91】



10

a) トリヒドリド(2-〔3-〔2-(ピロリジン-1-イル-κN)エチル〕フェニル〕エタノール)ボロン

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(実施例1、a工程、540mg)、酢酸(0.18mL)およびピロリジン(230mg)を、メタノール(10mL)の中で合併して、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(950mg)を加えた。24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(50g、Varian)に負荷して、メタノール(250mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(2M、150mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(1.0g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(680mg)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2M、50mL)を加えて、混合液をろ過した。ろ液を酢酸エチル(3×50mL)で抽出して、合併した有機物を水(50mL)、食塩水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10mL)の中に再溶解して、0℃に、窒素下に、冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2M溶液、4.5mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、ジエチルエーテル：イソヘキサン[0：1～1：1]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油420mgとして得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.20 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (q, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 4H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H)。

30

+ 4個の交換可能なプロトンは見られない。

【0282】

b) 4-ヒドロキシ-7-〔1R-ヒドロキシ-2-〔2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル〕-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(194mg)を、ジクロロメタン(15mL)中のトリヒドリド(2-〔3-〔2-(ピロリジン-1-イル-κN)エチル〕フェニル〕エタノール)ボロン(84mg)の溶液に加えた。60分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(15g)；水(15mL)；飽和水性重炭酸ナトリウム(15mL)および酢酸エチル(15mL)：の混合液に注入した。10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。合併した有機物を、水(20mL)、食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をメタノール(5mL)の中に溶解して、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)および酢酸(20μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36mg)を加えた。18時間後に、反応混合液を真空下に濃縮した。残渣を、アセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1](50mL)で洗浄して、プロパン-2-オール：0.880アンモニア溶液[4：1](100mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10mL)の中に再溶解し、エチレンジアミン(0.23mL)を加えて、混合液を5分間還

40

50

酸 2-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)エチルエステル(138mg)および無水炭酸ナトリウム(202mg)の混合液を60℃で終夜攪拌した。反応液を冷却させて、蒸発して、大部分のジメチルホルムアミドを除去した。残渣を、アセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1]混合液の中に懸濁し、ろ過して、ろ液をTosic-65A樹脂のカートリッジに加えた。樹脂をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1]混合液で洗浄して、生成物を、イソプロパノール中の20%0.880アンモニア-40%アセトニトリルの溶液で溶離した。溶離液を蒸発して、残渣を、A法を用いる逆相分取HPLCにより精製した。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリルの中に取り入れ、過剰の2Mエーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリルの中に再び取り入れ、過剰の2Mエーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣をエーテルで粉末化して、ろ去して、表題化合物を白色の固体(7mg)として得た。

10

m/z 428 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.36 - 1.23 (m, 2H)。

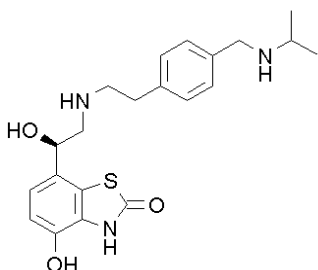
【実施例53】

【0286】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピルアミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

20

【化93】



30

a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[イソプロピル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

イソプロピルアミン(1.18g)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、356mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を無色の油(520mg)として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.14 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.22 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.47 - 1.32 (m, 9H), 1.10 (d, 6H)。OHは見られない。

【0287】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピルアミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビストリフルオロ酢酸塩

40

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[イソプロピル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(200mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。B法を用いるHPLCによる精製により、表題化合物を白色の固体(120mg)として得た。

m/z 402(M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.92 - 8.77 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.92 - 4.88 (m

50

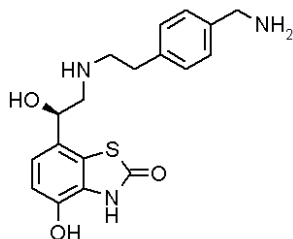
, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 3.32 - 2.91 (m, 7H), 1.27 (d, 6H)。

【実施例 5 4】

【0 2 8 8】

4-ヒドロキシ-7-{1 R-ヒドロキシ-2-[2-(4-アミノメチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル)-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-トリフルオロ酢酸塩

【化 9 4】



10

4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(G. Wayne et al, WO 9 422 835、1 88 m g)および塩酸 7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(1 0 0 m g)から、実施例 3 (b 工程)の方法を用いて製造した。B法を用いる H P L C による精製により、表題化合物を白色の固体(9 7 m g)として得た。

m/z 360 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.25 (s, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 4.02 - 4.01 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 6H)。

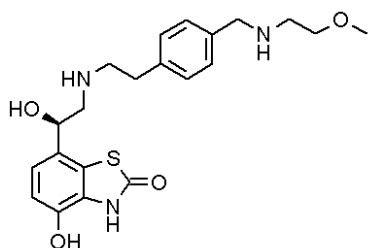
20

【実施例 5 5】

【0 2 8 9】

4-ヒドロキシ-7-{1 R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{2-メトキシ}エチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 9 5】



30

a) [4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[(2-メトキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-メトキシエチルアミン(2 2 5 m g)および(4-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(実施例 1 6、a 工程、3 5 6 m g)から、実施例 3 (a 工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を水白色の油(3 6 7 m g)として得た。

40

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.17 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 9H)。OHは見られない。

【0 2 9 0】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1 R-ヒドロキシ-2-[2-(4-{2-メトキシ}エチルアミノメチル)フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[(2-メトキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2 3 2 m g)および塩酸 7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(1 0 0 m g)から、実施例 3 (

50

b 工程)の方法を用いて製造した。A法を用いるH P L Cによる精製。トリフルオロ酢酸塩を少量のアセトニトリル／イソプロパノール混合液の中に取り入れ、過剰の2 Mエーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリル／イソプロパノールの中に再び取り入れ、過剰の2 Mエーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣をエーテルで粉末化して、ろ去して、表題化合物を白色の固体(52 mg)として得た。

m/z 418 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.37 (s, 3H), 8.94 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.19 - 3.00 (m, 8H)。

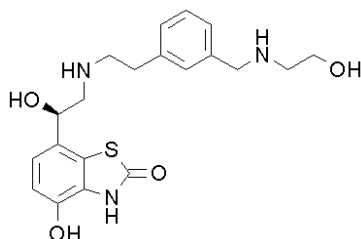
10

【実施例56】

【0291】

4-ヒドロキシ-7-{1 R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-ヒドロキシエチルアミノ}メチル)フェニル]エチルアミノ}エチル}-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化96】



20

a)[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[(2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

(2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミン(Matteucci, Mark et al WO 9205186、421 mg)および(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(実施例1、a工程、356 mg)から、実施例3(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物を無色の油(316 mg)として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。OHは見られない。

30

【0292】

b)4-ヒドロキシ-7-{1 R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{2-メトキシ}エチルアミノ}メチル)フェニル]エチルアミノ}-エチル}-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-[(2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(307 mg)および塩酸7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。B法を用いるH P L Cによる精製。トリフルオロ酢酸塩を少量のアセトニトリルの中に取り入れ、過剰の2 Mエーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣をアセトニトリルの中に再び取り入れ、過剰の2 Mエーテル性塩化水素で処理して、蒸発した。残渣を少量のエーテルで粉末化して、ろ去して、表題化合物を白色の固体(100 mg)として得た。

40

m/z 404 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.92 (m, 6H)。

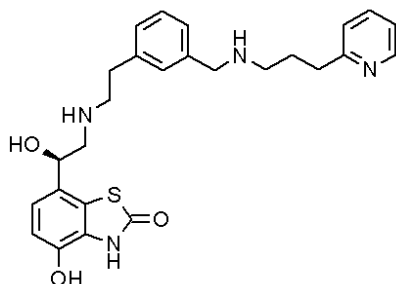
【実施例57】

50

【0293】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-ピリジン-2-イル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オントリス-塩酸塩

【化97】



10

a) [3-(ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-カルバミン酸{tert-ブチルエステル

1-メチル-2-ピロリドン(5 mL)中の二塩酸2-ピリジンプロパンアミン(940 mg)の溶液を、実施例50(a工程、500 mg)に記述されるように製造された3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒドで処理して、30分間攪拌した。反応混合液を水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.0 g)で処理して、室温で18時間攪拌した。この時間の最後に、混合液を2 M水性塩酸(5 mL)で処理して、次いで、3時間攪拌した後に、調整されたTosic-65A樹脂(5 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル(100 mL)で洗浄して、トリエチルアミン：アセトニトリル[1：4](100 mL)で溶離した。溶離されたフラクションを蒸発して、残渣(800 mg)をジクロロメタン(20 mL)の中に溶解した。この溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(650 mg)を加えて、生じた混合液を18時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発して、残渣を、シリカ、ジクロロメタン中の0～5%メタノールのグラジエント溶離、で精製して、副標題化合物(90 mg)を得た。

20

m/z 371 (M+H)⁺ (APCI)

【0294】

b) [3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

30

無水ジクロロメタン(8 mL)中の[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-カルバミン酸{tert-ブチルエステル(90 mg)の溶液を窒素下に、Dess-Martinペルイオジナン(123 mg)で処理して、混合液を90分間攪拌した。酢酸エチル(8 mL)に引き続いて飽和水性チオ硫酸ナトリウム(8 mL)および飽和水性重炭酸ナトリウム(8 mL)を加えて、生じた混合液を激しく10分間攪拌した後で、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発して、副標題化合物(90 mg)を得た。

m/z 369 (M+H)⁺ (APCI)

【0295】

40

c) (3-{2-[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

メタノール(7 mL)中の塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(64 mg)および[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(81 mg)の溶液を、酢酸(10 mg)に引き続いて水素化シアノホウ素ナトリウム(23 mg)で処理して、生じた混合液を4時間攪拌した。この時間の最後に、溶媒を減圧下に除去して、残渣を酢酸エチル(50 mL)、飽和水性食塩水(50 mL)および水性濃アンモニア(1 mL)の混合液の間に分配した。有機層を分離し、乾燥して、減圧下に蒸発し

50

た。残渣を、ジクロロメタン中の 1 % 水性アンモニアおよび 9 % メタノールで溶離するシリカで精製して、副標題化合物 (53 mg) を得た。

m/z 579 (M+H)⁺ (APCI)

【0296】

d) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-ピリジン-2-イル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オントリス-塩酸塩

(3-{2-[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (53 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) の中に溶解して、溶液を室温で 10 分間放置させた。溶媒を減圧下に蒸発して、残渣をアセトニトリルで共沸した。残渣を、アセトニトリル (10 mL) の中に溶解して、1,4-ジオキサン中の塩化水素の 4 M 溶液 (1 mL) で処理した。溶媒を減圧下に蒸発して、残渣をジエチルエーテルで粉末化した。精製を、0.2 % 水性トリフルオロ酢酸中の 5 ~ 50 % アセトニトリルで溶離する Hichrom ACE カラム (50 × 21.2 mm) の HPLC によった。生成物をアセトニトリル (10 mL) の中に溶解して、1,4-ジオキサン中の塩化水素の 4 M 溶液 (1 mL) で処理した。溶媒を減圧下に蒸発して、残渣をジエチルエーテルで粉末化して標題化合物 (22 mg) を得た。

m/z 479 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

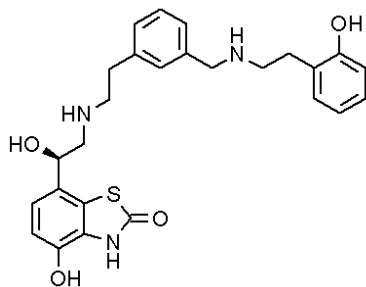
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 6H), 2.94 (s, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H)。

【実施例 58】

【0297】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 98】



a) [3-({tert-ブトキシカルボニル-[2-(2-ヒドロキシ)-フェニル]-エチル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-酢酸メチルエステル

ジクロロメタン (10 mL) および 1-メチル-2-ピロリドン (2 mL) の中の 2-ヒドロキシフェネチルアミン臭化水素塩 (480 mg) および実施例 1 (a 工程、370 mg) に記述されるように製造された (3-ホルミルフェニル) 酢酸メチルエステルの混合液を、30 分間攪拌して、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.02 g) で処理した。混合液を 18 時間攪拌して、この時間の最後に、酢酸エチルおよび飽和水性重炭酸ナトリウムの間に分配し、有機層を分離し、乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発した。残渣をジクロロメタン (20 mL) の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル (480 mg) で処理した。溶液を 5 時間攪拌しこの時間の最後に、溶媒を減圧下に除去した。残渣を、イソヘキサン中の 20 % 酢酸エチルで溶離するシリカで精製して、副表題化合物 (560 mg) を得た。

m/z 398 (M-H)⁻ (APCI)

【0298】

b) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の[3-({tert-ブトキシカルボニル-[2-(2-ヒドロキシ)-フェニル]-エチル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-酢酸メチルエステル(560 mg)の溶液を水素化ホウ素リチウム(62 mg)で処理して、混合液を60℃で5時間窒素下に加熱した。反応混合液を室温に冷却して、酢酸エチルおよび飽和水性食塩水の間に分配し、有機層を分離し、乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発した。残渣を、イソヘキサン中の40%酢酸エチルで溶離するシリカで精製して、副標題化合物(500 mg)を得た。

10

m/z 370 (M-H)⁻ (APCI)

【0299】

c) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-(2-メトキシメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

無水N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(123 mg)の溶液を水素化ナトリウム(60%級試薬の14 mg)で処理して、混合液を窒素下に10分間攪拌した。無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中のクロロメチルメチルエーテル(29 mg)の溶液を滴下して加えて、引き続いて室温で30分間攪拌した。反応混合液を、酢酸エチルおよび飽和水性食塩水の間に分配し、有機層を分離し、乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発して、副標題化合物(110 mg)を得た。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.26-7.02 (m, 7H), 6.91 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

【0300】

d) (3-{2-[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-[2-(2-メトキシメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

無水ジクロロメタン(3 mL)中の[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-(2-メトキシメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(110 mg)の溶液を窒素下に、Dess-Martinペルイオジナン(135 mg)で処理して、混合液を60分間攪拌した。酢酸エチル(3 mL)に引き続いて飽和水性チオ硫酸ナトリウム(3 mL)および飽和水性重炭酸ナトリウム(3 mL)を加えて、生じた混合液を10分間激しく攪拌した後で、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥して、溶媒を減圧下に除去した。残渣(100 mg)をメタノール(1 mL)の中に溶解して、メタノール(7 mL)中の塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(70 mg)の溶液に加えて、反応混合液を酢酸(10 mg)に引き続いて水素化シアノホウ素ナトリウム(25 mg)で処理して、生じた混合液を4時間攪拌した。この時間の最後に、溶媒を減圧下に除去して、残渣を酢酸エチル(50 mL)、飽和水性食塩水(50 mL)および水性濃アンモニア(1 mL)の混合液の間に分配した。有機層を分離し、乾燥して、減圧下に蒸発した。残渣を、ジクロロメタン中の1%水性アンモニアおよび9%メタノールで溶離するシリカで精製して、副標題化合物(56 mg)を得た。

30

40

m/z 622 (M-H)⁻ (APCI)

【0301】

e) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

標題化合物を(3-{2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3

50

ージヒドロベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-[2-(2-メトキシメトキシフェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(56mg)から、実施例58(d工程)の方法を用いて製造した。収量(19mg)。

m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

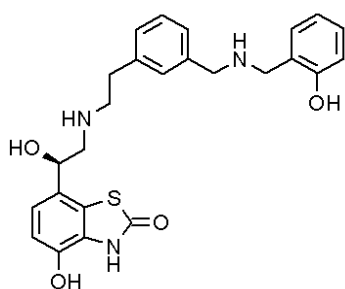
¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 5.00 (t, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.12-2.95 (m, 8H)。交換可能な8個のHは、高温では見られない。

【実施例59】

【0302】

4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ヒドロキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化99】



a) {3-[(2-ヒドロキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-酢酸メチルエステル

ジクロロメタン(10mL)および1-メチル-2-ピロリドン(10mL)の中の2-ヒドロキシベンジルアミン(407mg)および(3-ホルミルフェニル)酢酸メチルエステル(594mg)の混合液を、酢酸(333mg)に引き続いて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.41g)で処理して、全体を室温で18時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルおよび飽和水性重炭酸ナトリウムの間に分配して、有機層を飽和水性食塩水で二回洗浄した後に、分離し、乾燥して、減圧下に蒸発して、副標題化合物(0.81g)を得た。

m/z 286 (M+H)⁺ (APCI)

【0303】

b) 2-{[3-(2-ヒドロキシベンジルアミノ)-メチル]-フェノール}

無水テトラヒドロフラン(20mL)中の{3-[(2-ヒドロキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-酢酸メチルエステル(0.81g)の溶液を水素化ホウ素リチウム(186mg)で処理して、全体を室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合液を60°Cで2時間窒素下に加熱した。室温に冷却した後に、混合液をジエチルエーテルおよび水性希塩酸の間に分配して、水層を分離して、過剰の固体の重炭酸ナトリウムで処理した。水層をジクロロメタンで三回抽出して、合併した有機洗浄液を乾燥し、ろ過して、減圧下に蒸発して、副表題化合物(400mg)を得た。

m/z 258 (M+H)⁺ (APCI)

【0304】

c) (2-ヒドロキシベンジル)-[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(15mL)中の2-{[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジルアミノ]-メチル}-フェノール(400mg)の溶液を二炭酸ジ-tert-ブチル(370mg)で処理して、溶液を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発し、残渣を、イソヘキサンの40%酢酸エチルで溶離するシリカで精製して、副表題化合物(500mg)を得た。

m/z 356 (M-H)⁻ (APCI)

【0305】

d) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-[2-メトキシメトキシ-ベンジル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

無水N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の(2-ヒドロキシ-ベンジル)-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(250 mg)の溶液を水素化ナトリウム(60%級試薬の29 mg)で処理して、混合液を窒素下に10分間攪拌した。無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中のクロロメチルメチルエーテル(62 mg)の溶液を滴下して加えて、引き続いて室温で30分間攪拌した。反応混合液を、酢酸エチルおよび飽和水性食塩水の間に分配して、有機層を水性食塩水で二回洗浄し、分離し、乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発した。残渣を、イソヘキサン中の30%酢酸エチルで溶離するシリカで精製して、副標題化合物(145 mg)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 7.15-6.96 (m, 6H), 5.19 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.37-4.32 (m, 4H), 3.57 (q, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0306】

e) (2-メトキシメトキシ-ベンジル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

副標題化合物を[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-2-メトキシメトキシ-ベンジル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(145 mg)から、実施例3(b工程)に従って製造した。

収量(116 mg)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 4H), 7.12-6.97 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.55-4.35 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【0307】

f) 4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-ヒドロキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

メタノール(1 mL)中の(2-メトキシメトキシ-ベンジル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(116 mg)の溶液を、メタノール(5 mL)中の塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(76 mg)の溶液に加えて、反応混合液を酢酸(20 mg)に引き続いて水素化シアノホウ素ナトリウム(27 mg)で処理して、生じた混合液を5時間攪拌した。この時間の最後に、水性濃アンモニア(0.5 mL)を加えて、次いで、溶媒を減圧下に除去して、残渣を酢酸エチルおよび飽和水性食塩水の間に分配した。水層を酢酸エチルで再抽出して、合併した有機層を乾燥し、ろ過して、溶媒を減圧下に除去した。残渣をトリフルオロ酢酸(5 mL)の中に溶解して、溶液を室温で15分間放置させ、溶媒を減圧下に蒸発して、残渣をアセトニトリルで三回共沸した。精製を、0.2%水性トリフルオロ酢酸中の5~50%アセトニトリルで溶離するHichrom ACEカラム(50×21.2 mm)のHPLCによった。生成物をアセトニトリル(10 mL)の中に溶解して、1,4-ジオキサン中の塩化水素の4 M溶液(2 mL)で処理した。溶媒を減圧下に蒸発して、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、標題化合物(50 mg)を得た。

m/z 466 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (d, 2H), 9.33 (s, 3H), 8.92 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.94 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 4H)。

【実施例60】

【0308】

7-[2-(2-{3-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

10

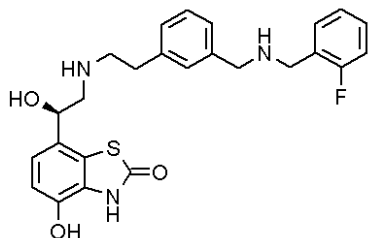
20

30

40

50

【化 1 0 0】



a) (2-フルオロ-ベンジル)-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

メタノール (5 mL) 中の (3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル (400 mg)、(2-フルオロ-ベンジル)アミン (410 mg) および酢酸 (130 mg) の混合液を室温で攪拌した。1 時間後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (700 mg) を加えた。5 時間後に、反応混合液を水性アンモニア (0.880) で中和して、溶液を蒸発乾固した。残渣をトルエンで希釈して、混合液を蒸発した。生じたガムをメタノールの中に溶解して、SCX カートリッジ (70 g, Varian) に加えた。カートリッジをメタノール (250 mL) および次いで、メタノール中の 20% アンモニアで溶離して、還元アミノ化生成物を収集した。溶液を蒸発して、ガムをエタノールの中に溶解した。無水の塩化カルシウム (730 mg) を加え、引き続いて水素化ホウ素ナトリウム (500 mg) の注意深い部分的な添加をした。16 時間後に、反応混合液を 2 M 水性炭酸カリウム (20 mL) でクエンチした。固体をろ過により除去して、ろ液を蒸発して、残渣を酢酸エチルおよび食塩水の間に分配した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して、蒸発した。精製を、酢酸エチル：ジクロロメタン 1：3、次いで、5% のトリエチルアミンを含有している酢酸エチル：ジクロロメタン 1：3 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、2-{3-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エタノール (320 mg) を得た。さらなる精製無しで、2-{3-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エタノールをジクロロメタン (5 mL) の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル (300 mg) を加えた。3 時間後に、溶液を酢酸エチル：ジクロロメタン 1：9 で溶離するシリカゲルカラムに加えて、副標題化合物 (300 mg) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-6.95 (m, 8H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.81 (q, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.46 (9H, s)。

30

【0309】

b) 7-[2-(2-{3-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンニ-塩酸塩

(2-フルオロ-ベンジル)-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (200 mg) および塩酸 7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン (100 mg) から、実施例 3 (b 工程) の方法を用いて製造した。分取 HPLC による精製は、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル (0.5 mL) の中に溶解した。ジエチルエーテル中の 2 M HCl (1 mL) を加えて、表題化合物が、二塩酸塩として、沈殿した (30 mg)。

40

m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO , 90°C) δ 7.6-7.2 (m, 8H), 6.93 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.20-4.03 (m, 4H), 3.40-2.90 (m, 6H)。7 個の交換可能なプロトンは、高温では見られない。

【実施例 61】

【0310】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-{[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-

50

(4-ホルミルーフェニル)-酢酸メチルエステル(530mg)および(2-メトキシ-ベンジル)アミン(610mg)から、実施例60(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物(550mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.10 (m, 6H), 6.93 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0313】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{4-[(2-メトキシ-ベンジル)アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-メトキシ-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(320mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(150mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。分取HPLCによる精製は、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル(0.5mL)の中に溶解した。ジエチルエーテル中の2M HCl(1mL)を加えて、表題化合物が二塩酸塩(110mg)として沈殿した。

m/z 480 (M+H)⁺

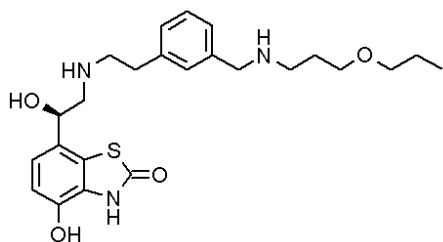
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.10-4.0 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25-2.90 (m, 6H)。3個の交換可能なプロトンは見られない。

【実施例63】

【0314】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-プロポキシ-プロピル)アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化103】



a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-プロポキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

メタノール(15mL)中の(3-ホルミルーフェニル)-酢酸エチルエステル(530mg)、(3-プロポキシプロピル)アミン(1.5g)および酢酸(0.17mL)の混合液を室温で15分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(950mg)を加えた。5時間後に、反応混合液を水性アンモニア(0.880)で中和して、溶液を蒸発乾固した。残渣をトルエンで希釈して、混合液を蒸発した。生じたガスをメタノールの中に溶解して、SCXカートリッジ(70g、Varian)に加えた。カートリッジをメタノール(250mL)および次いで、メタノール中の20%アンモニアで溶離して、還元アミノ化生成物を収集した。トルエンを加えて、溶液を蒸発した。粗製の生成物をジクロロメタン(20mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.8g)を加えた。16時間後に、溶液を蒸発して、残渣をエタノール(30mL)の中に溶解して、無水の塩化カルシウム(1.0g)を加え、引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(700mg)の注意深い部分的な添加をした。16時間後に、反応混合液を2M水性炭酸カリウム(20mL)でクエンチし、ろ過して、蒸発した。残渣を酢酸エチルおよび食塩水の間に分配した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、蒸発した。精製を、酢酸エチル：ジクロロメタン1：4

で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、副標題化合物(300mg)を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.20-7.04 (m, 3H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (br s, 9H), 0.90 (t, 3H)。

【0315】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-プロポキシ-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-プロポキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(200mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(150mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。分取HPLCによる精製は、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル(0.5mL)の中に溶解した。ジエチルエーテル中の2M HCl(1mL)を加えて、表題化合物が二塩酸塩(110mg)として沈殿した。

m/z 460 (M+H)⁺

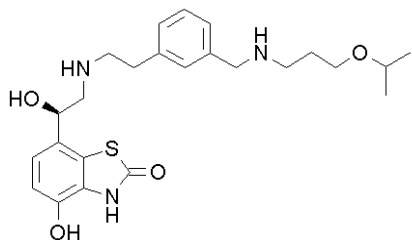
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H) 10.22 (br s, 1H), 9.40-9.20 (m, 2H), 9.0-8.9 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.05-3.60 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 4H), 3.0-2.95 (m, 2H), 2.0-1.90 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)。2個の交換可能なプロトンは見られない。

【実施例64】

【0316】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-イソプロポキシ-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化104】



a) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-3-イソプロポキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸エチルエステル(530mg)および(3-イソプロポキシ-プロピル)アミン(1.5g)から、実施例63(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物(300mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.22 (m, 2), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.51 (heptet, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.40-3.18 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 9H), 1.12 (d, 6H)。

【0317】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-イソプロポキシ-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(3-イソプロポキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(200mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(150mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。分取HPLCによる精製は、トリフル

オロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル(0.5 mL)の中に溶解した。ジエチルエーテル中の塩化水素(1 mL、2 M)を加えて、表題化合物がビスー塩酸塩(110 mg)として沈殿した。

m/z 460 (M+H)⁺

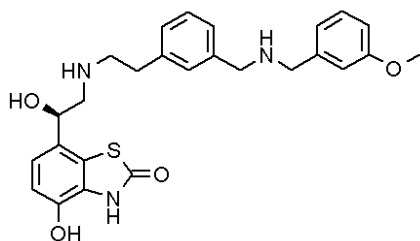
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (br s, 1H), 9.30-9.00 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 4.1 (br s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 3.0-2.90 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.05 (d, 6H)。3個の交換可能なプロトンは見られない。

【実施例 65】

【0318】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビスー塩酸塩

【化105】



a) [3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-(3-メトキシベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル(530 mg)および(3-メトキシベンジル)アミン(610 mg)から、実施例60(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物(500 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.00 (m, 5H), 6.90-6.70 (m, 3H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.84 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0319】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(3-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビスー塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-(3-メトキシベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(320 mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(150 mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。分取HPLCによる精製は、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル(0.5 mL)の中に溶解した。ジエチルエーテル中の2 M HCl(1 mL)を加えて、表題化合物が二塩酸塩(55 mg)として沈殿した。

m/z 480 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.69 (br s, 2H), 9.28 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.0-6.90 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H)。

【実施例 66】

【0320】

7-[2-(2-{3-[(2-エトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-1R-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビスー塩酸塩

10

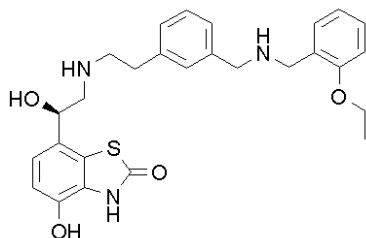
20

30

40

50

【化 1 0 6】



a) (2-エトキシベンジル)-[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

(3-ホルミルフェニル)-酢酸エチルエステル (530 mg) および (2-エトキシベンジル)アミン (610 mg) から、実施例 60 (a 工程) の方法を用いて製造して、副標題化合物 (500 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.00 (m, 6H), 6.92 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.60-4.30 (m, 4H), 3.99 (q, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (t, 3H)。

【0 3 2 1】

b) 7-[2-(2-{3-[(2-エトキシベンジルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)-1-R-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

20

(2-エトキシベンジル)-[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (200 mg) および塩酸 7-(2-アミノ-1-R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン (150 mg) から、実施例 3 (b 工程) の方法を用いて製造した。分取 HPLC による精製により、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル (0.5 mL) の中に溶解した。ジエチルエーテル中の 2 M HCl (1 mL) を加えて、表題化合物が二塩酸塩 (130 mg) として沈殿した。

m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 9.40-9.20 (br s, 2H), 9.0-8.95 (br s, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 6H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 4H), 1.29 (t, 3H)。

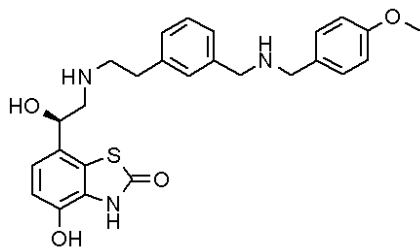
30

【実施例 6 7】

【0 3 2 2】

4-ヒドロキシ-7-[1-R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(4-メトキシベンジルアミノ)メチル]フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 1 0 7】



40

a) [3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-(4-メトキシベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

メタノール (7 mL) 中の 3-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ベンズアルデヒド (実施例 50、a 工程、400 mg)、(4-メトキシベンジル)アミン (350 mg)、酢酸 (100 mg) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (6

50

0.0 g)の混合液を室温で攪拌した。16時間後に、反応混合液を、メタノール(250 mL)次いで、メタノール中の2 Mアンモニアで溶離するSCXカートリッジ(70 g、Varian)に直接に加えて、2-(3-{[(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}フェニル)エタノール(530 mg)を収集した。溶液を蒸発して、生じたガムを乾燥ジクロロメタン(10 mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(450 mg)を加えた。1時間後に、反応混合液を酢酸エチル：ジクロロメタン1：6で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに加えて、副標題化合物(350 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.22-7.00 (m, 4H), 6.84 (d, 2H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.85 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0323】

10

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-(4-メトキシベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200 mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(150 mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。分取HPLCによる精製は、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル(0.5 mL)の中に溶解した。ジエチルエーテル中の2 M HCl(1 mL)を加えて、表題化合物が二塩酸塩(55 mg)として沈殿した。

20

m/z 480 ($M+H$)⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 9.60 (br s, 2H), 9.34 (br s, 1H), 8.9 (br s, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 4H)。

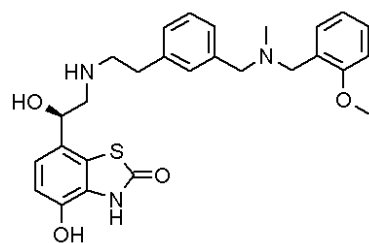
【実施例68】

【0324】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジル)メチルアミノ]メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

30

【化108】



a) 2-(3-{[(2-メトキシベンジル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル)エタノール 3-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ベンズアルデヒド(実施例50、a工程、530 mg)および(2-メトキシベンジル)メチルアミン(610 mg)から、実施例67(a工程)の方法を用いて製造して、副標題化合物(500 mg)を得て、次の工程にさらなる精製無しで直接使用した。

40

m/z 286 ($M+H$)⁺

【0325】

b) N-ボラニル-2-(3-{[(2-メトキシベンジル)(メチル)アンモニウム]メチル}フェニル)エタノール

2-(3-{[(2-メトキシベンジル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル)エタノール(500 mg)を乾燥テトラヒドロフラン(20 mL)の中に溶解して、氷浴の中で冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2 M溶液2.5 mL)を滴下して加え

50

た。10分後に、反応液をメタノールで注意深くクエンチし、次いで、溶液を蒸発乾固した。精製を、酢酸エチル：イソヘキサン1：2で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、副標題化合物(300mg)を得て、次の工程にさらなる精製無しで直接使用した。

m/z 286 (M-BH₃+H)⁺

【0326】

c) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-{3-{[(2-メトキシベンジル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

N-ボラニル-2-(3-{[(2-メトキシベンジル)(メチル)アンモニウム]メチル}フェニル)-エタノール(300mg)および塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(150mg)から、実施例3(b工程)の方法を用いて製造した。反応が完了したときに、溶液を蒸発乾固し、テトラヒドロフラン(5mL)およびエチレンジアミン(0.4mL)の中に溶解した。混合液を70℃に1分間加熱し、冷却して、蒸発した。ガムをイソプロパノールの中に溶解して、最初にイソプロパノール(250mL)次いで、イソプロパノール：20%の0.880アンモニアで溶離するSCXカートリッジ(70g、Varian)に加えて、生成物を収集した。分取HPLCによる精製は、トリフルオロ酢酸塩として生成物を得た。トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリル(0.5mL)の中に溶解した。ジエチルエーテル中の2M HCl(1mL)を加えて、表題化合物が二塩酸塩(25mg)として沈殿した。

m/z 494 (M+H)⁺

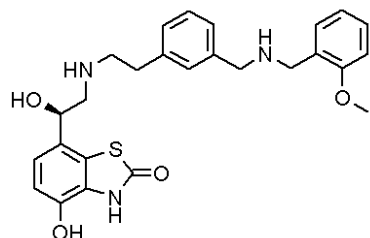
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 3H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.15-3.0 (m, 4H), 2.57 (d, 3H)。

【実施例69】

【0327】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化109】



無水アセトニトリル(2mL)中の4-ヒドロキシ-7-[1-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(実施例50、e工程)ビス-トリフルオロ酢酸塩(40mg)の溶液を、ジエチルエーテル中の塩化水素の4モル溶液(2mL)で処理した。固体を粉砕して、上澄み溶液をパスツールピペットで除去して、固体をアセトニトリルに引き続いてジエチルエーテルで洗浄して、高真空下に乾燥して、白色の固体(40mg)を得た。

m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.97 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.80 (s

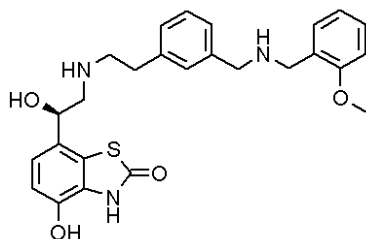
, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H)。

【実施例 70】

【0328】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン 1-酒石酸塩

【化110】



10

水(0.25 mL)およびエタノール(2 mL)の中の4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(実施例50、e工程、50 mg)の溶液に100℃で、水(0.25 mL)中の1-酒石酸(16 mg)の溶液を滴下して加えて、生じた混合液を、窒素下に遅い攪拌で室温にゆっくりと冷却させた。固体を収集して、エタノール、次いで、エーテルで二回洗浄した。固体を40℃で高真空下に終夜乾燥して、表題化合物(47 mg)を得た。

20

m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 4.79 (t, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H)。9個の交換可能体は見られない。

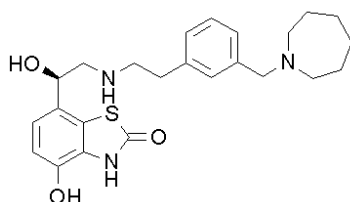
【実施例 71】

【0329】

7-{2-[2-(3-アゼパン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

30

【化111】



a)(2-{3-[2-(アゼパン-1-イル-κN)エチル]フェニル}エタノール)(トリヒドリド)ボロン

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(実施例1、1工程、0.54 g)、酢酸(0.18 mL)およびアゼパン(1 mL)をメタノール(10 mL)の中で合併し、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(950 mg)を加えた。24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(50 g, Varian)に負荷して、メタノール(250 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(2 M、150 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10 mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(1.0 g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(680 mg)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2 M、50 mL)を加えて、混合液をろ過した。ろ液を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出して、合併した有機物を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、0℃に、窒素下に、冷却した。ボラ

40

50

ン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2 M溶液、4.5 mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、ジエチルエーテル/イソヘキサン[0:1~1:1]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油550 mgとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.07 (dd, 2H), 2.96 (dd, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 6H)。+1個の交換可能なプロトンは見られない。

【0330】

b) 7-{2-[2-(3-アゼパン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-1R-ヒドロキシ-エチル}-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(194 mg)を、ジクロロメタン(15 mL)中の(2-{3-[2-(アゼパン-1-イル- κ N)エチル]フェニル}エタノール)(トリヒドリド)ボロン(140 mg)の溶液に加えた。60分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(15 g); 水(15 mL); 飽和水性重炭酸ナトリウム(15 mL)および酢酸エチル(15 mL)の混合液に注入した。10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合併した有機物を、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をメタノール(5 mL)の中に溶解して、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(20 μ L)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えた。18時間後に、反応混合液を真空下に濃縮した。残渣を、アセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル/プロパン-2-オール[1:1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール:0.880アンモニア溶液[4:1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解し、エチレンジアミン(0.23 mL)を加えて、混合液を5分間還流して、次いで、濃縮した。残渣を、トルエンで二回共沸し、トリフルオロ酢酸で処理して、蒸発した。HPLCのB法による精製。精製した物質を、アセトニトリル(2 mL)の中に溶解して、過剰の2 Mエーテル性塩化水素溶液で処理して、蒸発して、ジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を、白色の固体(51 mg)として得た。

m/z 442 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

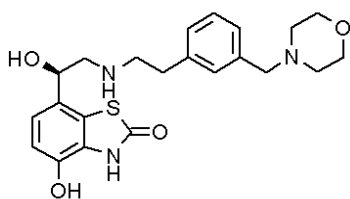
^1H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.36 - 2.99 (m, 10H), 1.84 (s, 4H), 1.63 (s, 4H)。5個の交換可能なプロトンは、高温では見られない。

【実施例72】

【0331】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ホルホルン-4-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化112】



a) トリヒドリド(2-{3-[2-(ホルホルン-4-イル- κ N)エチル]フェニル}エタノール)ボロン

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(実施例1、a工程、540 mg)、酢

酸(0.18 mL)およびモルホリン(0.29 mL)を、メタノール(10 mL)の中で合併し、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(950 mg)を加えた。24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(50 g、Varian)に負荷して、メタノール(250 mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(2 M、150 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10 mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(1.0 g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(680 mg)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2 M、50 mL)を加えて、混合液をろ過した。ろ液を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出して、合併した有機物を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、0℃に、窒素下に、冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2 M溶液、2.25 mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、酢酸エチル：イソヘキサゲン[0：1～1：1]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油350 mgとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.10 (m, 4H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.94 - 2.68 (m, 4H), 2.50 - 2.38 (m, 2H)。+ 4個の交換可能なプロトンは見られない。

【0332】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(168 mg)を、ジクロロメタン(10 mL)中のトリヒドリド(2-{3-[2-(モルホリン-4-イル-κN)エチル]フェニル}エタノール)ボロン(90 mg)の溶液に加えた。60分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(10 g)；水(10 mL)；飽和水性重炭酸ナトリウム(10 mL)および酢酸エチル(20 mL)：の混合液に注入した。10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合併した有機物を、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、蒸発した。残渣をメタノール(5 mL)の中に溶解して、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン(110 mg)および酢酸(20 μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(31 mg)を加えた。18時間後に、反応混合液を真空下に濃縮した。残渣を、アセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール：0.880アンモニア溶液[4：1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解し、エチレンジアミン(0.23 mL)を加えて、混合液を5分間還流し、次いで、濃縮した。残渣を、トルエンで二回共沸し、トリフルオロ酢酸で処理して、蒸発した。HPLCのB法による精製。精製した物質を、アセトニトリル(2 mL)の中に溶解して、過剰の2 Mエーテル性塩化水素溶液で処理して、蒸発して、ジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を、白色の固体(51 mg)として得た。

m/z 430 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

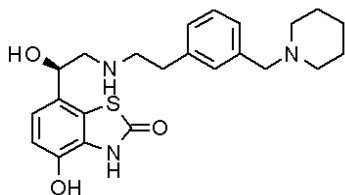
^1H NMR (300 MHz, DMSO, 90℃) δ 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 11.33 (s, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 4H), 3.32 - 2.98 (m, 10H)。+ 5個の交換可能なプロトンは見られない。

【実施例73】

【0333】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

【化 1 1 3】



乾燥ジクロロメタン(15 mL)中のボロン、トリヒドロ[3-[(1-ピペリジニル-κ N)メチル]ベンゼンエタノール]-(実施例 32、a 工程、0.21 g)の溶液に、Dess-Martin ペルイオジナン(0.45 g)を加えて、生じた混合液を1時間窒素下に攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(15 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(15 mL)および酢酸エチル(15 mL)を加えて、生じた混合液を10分間攪拌した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合併した有機相を、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、蒸発した。粗製のアルデヒドをメタノール(20 mL)の中に再溶解して、塩酸 7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシーエチル)-4-ヒドロキシー-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.20 g)に引き続いて酢酸(0.045 mL)を加えた。生じた混合液を5分間攪拌し、次いで、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.072 g)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。反応を0.880 アンモニア(数滴)でクエンチして、蒸発乾固した。残渣をイソプロピルアルコールの中に再溶解して、Tosic-65A樹脂(イソプロピルアルコールで予め湿らせた)に加えて、樹脂をイソプロピルアルコール(100 mL)で洗浄し、4:1 イソプロピルアルコール: 880 アンモニア溶液で溶離して、溶離液を蒸発した。残渣を THF(10 mL)の中に懸濁して、エチレンジアミン(0.51 mL)を加えた。混合液を5分間還流して、蒸発乾固した。残渣を、トルエン(×2)で共沸し、トリフルオロ酢酸(5 mL)で処理した。混合液を蒸発乾固して、次いで、HPLC の B 法により精製した。フラクションを蒸発して、MeCN(10 mL)の中に再溶解して、エーテル溶液中の 2 M HCl(2 mL)を加えて、溶媒を除去した。残渣をエーテルで粉末化して、表題化合物を白色の固体(123 mg)として得た。

[M+H]⁺428

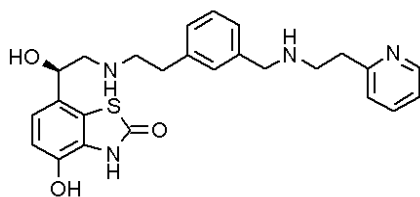
¹H NMR (300 MHz, DMSO,) δ 11.70 (s, 1H), 10.63 - 10.48 (m, 1H), 10.31 - 10.16 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 4H), 3.10 - 2.98 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.37 - 1.27 (m, 2H)。

【実施例 7 4】

【0 3 3 4】

4-ヒドロキシー-7-[1 R-ヒドロキシー-2-(2-{3-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン トリス-塩酸塩

【化 1 1 4】



a) (2-ピリジン-2-イル-エチル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン

トルエン(150 mL)中の 3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒド(実施例 50、A 工程、6.1 g)および 2-(2-アミノエチル)ピ

リジン(3.18 g、3.1 ml)の溶液に、p-トルエンスルホン酸(100 mg)を加えた。反応液をDean-Stark器具の中で1, 2時間還流して加熱した。約2 mLの水を追い出した。混合液を冷却して、水性重炭酸塩で洗浄して、真空中で濃縮した。残渣をエタノール(100 mL)の中に取り入れて、冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(1.0 g)をゆっくりと加えて、反応液を1時間室温に温めさせた。水を加えて(100 mL)、エタノールを蒸留により除去した。反応液を、水性重炭酸塩および酢酸エチルの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空中で濃縮して、黄色の油(6.5 g)を得た。物質を、次の工程でさらなる精製無しで使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 - 8.43 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 6H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 6H), 1.73 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.31 (m, 4H)。NHは見られない。

【0335】

b)(2-ピリジン-2-イル-エチル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(200 mL)中の(2-ピリジン-2-イル-エチル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン(6.5 g)の溶液に0℃で、N,N-ジイソプロピルアミン(3.7 mL)および二炭酸ジtert-ブチル(4.2 g)を加えた。反応液を4時間攪拌して、室温に温めた。反応液をジクロロメタンおよび水性重炭酸塩の間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、次いで、真空中で濃縮して、黄色の油(7 g)を得た。物質を、次の工程でさらなる精製無しで使用した。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.47 (d, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.30 - 7.00 (m, 6H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.64 - 3.28 (m, 3H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 1.71 - 1.48 (m, 2H), 1.50 - 1.23 (m, 15H)。

【0336】

c)[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン(100 mL)中の(2-ピリジン-2-イル-エチル)-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(8 g)を酢酸(10 mL)および水(10 mL)で処理した。反応液を8時間還流した。さらなる酢酸10 mLおよび水10 mLを加えて、反応液を、さらなる2時間還流で加熱した。反応液を冷却して、揮発物を真空中に除去した。反応混合液を水性重炭酸塩および酢酸エチルの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空中で濃縮した。黄色の残渣をエーテル次いで酢酸エチルで溶離するシリカのパッドを通して通過して、望ましい生成物(4.1 g)を溶離した。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.64 - 3.42 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 1.45 (d, 9H)。OHは見られない。

【0337】

d)4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オントリス-塩酸塩

乾燥ジクロロメタン(10 mL)中の[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.244 g)の溶液に、Dess-Martinペルイオジナン(0.363 g)を加えて、生じた混合液を1時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)および酢酸エチル(20 mL)を加えて、生じた混合液を10分間攪拌した。水相を分離して、酢酸エチル(20 mL)で抽出し、合併した有機物を、水(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過して、蒸発した。残渣をメタノール(10 mL)の中に再溶解して、

10

20

30

40

50

塩酸 7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(0.150 g)に引き続いて酢酸(0.034 g、0.034 mL)を加えて、生じた混合液を30分間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム(0.054 g)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。次いで、0.880 アンモニア(数滴)を加えて、溶媒を蒸発した。残渣を水(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)の間で分配した。相を分離して、水相を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合併した有機物を、食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、溶媒を蒸発した。残渣を、メタノール溶液中の7 M アンモニア：DCM 2：98～5：95のグラジエントで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。残渣を、トリフルオロ酢酸の中に再溶解して、5分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を蒸発して、残渣をHPLCのB法により精製した。フラクションを合併して、蒸発して、残渣をMeCN(10 mL)の中に再溶解した。エーテル中の2 M HCl 溶液(0.5 mL)を加えて、溶媒を除去して、残渣をエーテルで粉末化して、白色の固体54 mgを得た。

10

M/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.37 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.79 (td, , 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 3.14 - 3.00 (m, 4H)

。7個の交換可能体は、高温では見られない。

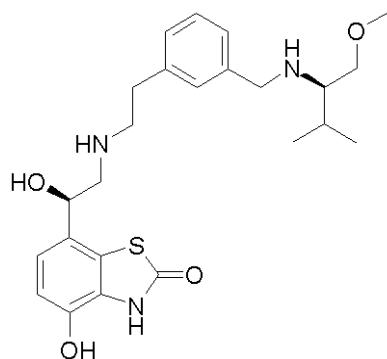
【実施例 75】

【0338】

20

4-ヒドロキシ-7-[1 R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

【化 115】



30

a) 塩酸(R)-1-メトキシメチル-2-メチル-プロピルアミン

無水テトラヒドロフラン(15 mL)中の(D)-バリノール(1.0 g)の溶液を、無水テトラヒドロフラン(8 mL)中の水素化ナトリウム(280 mg)の攪拌した混合液に、15分にわたり滴下して加えた。反応混合液を窒素下に室温で2時間攪拌した。無水テトラヒドロフラン(4 mL)中のヨー化メチル(1.38 mg)の溶液を、10分にわたり滴下して加えて、生じた混合液を室温で窒素下にさらなる2時間攪拌した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.33 g)を一部分で加えて、攪拌を室温で窒素下に2時間継続した。混合液を酢酸エチルおよび水性食塩水の間に分配して、有機層を乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発した。BOCで保護した中間体を、イソ-ヘキサン中の12%酢酸エチルで溶離するシリカで精製した。生じた物質をメタノール(20 mL)の中に溶解して、ジオキサン中の塩化水素の4モル溶液(8 mL)で処理した。この溶液を室温で18時間放置させて、次いで、溶媒を減圧下に除去して、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、副標題化合物(0.4 g)を得た。

40

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 6H)。

【0339】

50

b)(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-{3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン

ジクロロメタン(10 mL)および1-メチル-2-ピロリドン(2 mL)の混合液中の3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒド(実施例50のa工程、0.5 g)の溶液を、塩酸1-メトキシメチル-2-メチル-プロピルアミン(396 mg)に引き続いて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(906 mg)で処理して、混合液を室温で4時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルおよび水性重炭酸ナトリウムの間に分配して、有機層を乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発して、副標題化合物(0.6 g)を得た。

m/z 336 (M+H)⁺ (APCI)

10

【0340】

c)[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-{3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン(0.6 g)をジクロロメタン(20 mL)の中に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.6 g)で処理し、生じた溶液を室温で18時間放置させた。溶媒を減圧下に除去して、残渣を、イソ-ヘキサン中の15%酢酸エチルで溶離するシリカで精製して、中間体0.38 gを得た。この物質を、テトラヒドロフラン(50 mL)、水(12.5 mL)および酢酸(12.5 mL)の混合液の中に溶解して、生じた溶液を4.5時間還流した。溶媒を減圧下に除去して、残渣を酢酸エチルおよび水性重炭酸ナトリウムの間に分配し、有機層を乾燥して、溶媒を減圧下に蒸発した。残渣をイソ-ヘキサン中の33%酢酸エチルで溶離するシリカで精製して、副標題化合物(0.27 g)を得た。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 7.18-7.03 (m, 4H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.88 (d, 3H), 0.76 (d, 3H)。

【0341】

d)(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

Dess-Martinペルイオジナン(450 mg)を、ジクロロメタン(20 mL)中の[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.27 g)の溶液に、窒素下に室温に加えた。1時間後に、酢酸エチル(10 mL)、飽和水性チオ硫酸ナトリウム(10 mL)および飽和重炭酸ナトリウム(10 mL)を加えた。10分後に、水相を酢酸エチルで抽出した。合併した有機のフラクションを硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、蒸発した。収量239 mg。

30

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 9.67(s, 1H), 7.28-7.08 (m, 4H), 4.35 (q, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.89 (d, 3H), 0.76 (d, 3H)。

【0342】

40

e)(3-{2 R-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

メタノール(20 mL)中の7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン酢酸塩(267 mg)の溶液を、酢酸(41 mg)で処理して、次いで、氷水浴を用いて冷却した。次いで、反応混合液に、ジエチルエーテル中の塩化水素の1モル溶液(0.69 mL)に引き続いて一部分の水素化シアノホウ素ナトリウム(65 mg)を加えた。次いで、この混合液を、メタノール(2 mL)中の(1 R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(239 mg)の溶液で処理した。反応混合液を室温

50

で 2.5 時間攪拌した。この時間の最後に、メタノールの大部分を減圧下に除去して、次いで、残渣を酢酸エチル(50 mL)および水性リン酸塩緩衝液(pH = 7.2, 20 mL)の激しく攪拌した溶液に加えた。有機層を乾燥して、減圧下に蒸発した。精製を、ジクロロメタン中の 1 % 水性アンモニアおよび 9 % メタノールで溶離するシリカによって、副標題化合物(170 mg)を得た。

m/z 560.3 (M+H)⁺ (APCI)

【0343】

f) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1R-メトキシメチル-2-メチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

無水ジクロロメタン(4 mL)およびトリフルオロ酢酸(4 mL)の混合液の中の 3-{2R-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-(1R-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(170 mg)の溶液を室温で 15 分間放置させた。次いで、反応混合液をトルエン(50 mL)で希釈して、溶媒を減圧下に除去し、残渣をアセトニトリルに引き続いて無水エタノールに引き続いてアセトニトリルで共沸した。精製を、0.2 % 水性トリフルオロ酢酸中の 5 ~ 50 % アセトニトリルで溶離する Sunfire カラムの HPLC によった。生成物をアセトニトリル(5 mL)の中に溶解して、ジエチルエーテル中の塩化水素の 1 モル溶液(2 mL)で処理した。混合液を室温で 5 分間攪拌して、次いで、ジエチルエーテルで希釈し、攪拌を 15 分間継続した。この時間の最後に、生じた固体をろ去して、ジエチルエーテルで洗浄した。収量 90 mg。

m/z 460 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

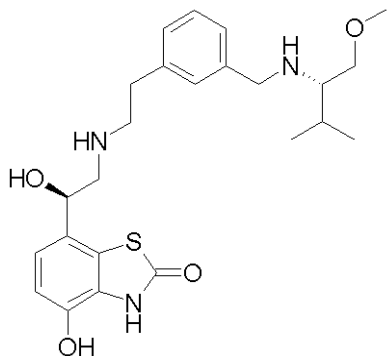
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 6H)。

【実施例 76】

【0344】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-2-メチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

【化 116】



a) (1-メトキシメチル-2-メチル-プロピル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

副標題化合物を、(L)-バリノール(1 g)から、実施例 75 の a、b、c および d 工程の方法により製造した。収量 0.28 g。

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 9.67(s, 1H), 7.28-7.08 (m, 4H), 4.35 (q, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.89

(d, 3H), 0.76 (d, 3H)。

【0345】

b) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-2-メチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

標題化合物を、実施例75のeおよびf工程の方法により、a工程の生成物(0.28g)を用いて製造した。収量0.11g。

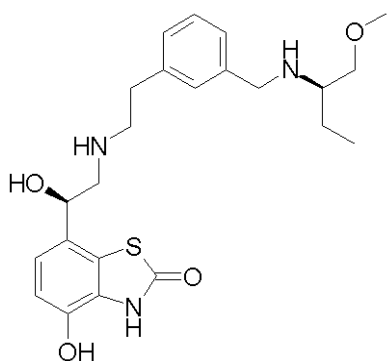
¹H NMR (400MHz, DMSO) 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.50-9.40 (br m, 1H), 9.32-9.20 (br m, 1H), 9.04-8.88 (br m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.70-3.63 (dd, 1H), 3.62-3.58 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.91 (d, 3H)。

【実施例77】

【0346】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1R-メトキシメチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

【化117】



a) 塩酸(R)-1-メトキシメチル-プロピルアミン

副標題化合物を、(R)-(-)-2-アミノ-1-ブタノール(1.0g)から、実施例75のa工程の方法を用いて製造した。収量0.65g。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 3H)。

【0347】

b) [3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

副標題化合物を、a工程の生成物(0.36g)から、実施例75のbおよびc工程の方法により、製造した。収量0.18g。

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 7.19-7.04 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.78-0.74 (m, 3H)。

【0348】

c) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1R-メトキシメチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

標題化合物を、実施例75のd、eおよびf工程の方法により、b工程の生成物(0.18g)を用いて製造した。収量0.025g。

¹H NMR (400MHz, DMSO) 11.69 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.35-9.25 (br s, 1H), 9.15-9.05 (br s, 2H), 8.95-8.85 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.29 (d,

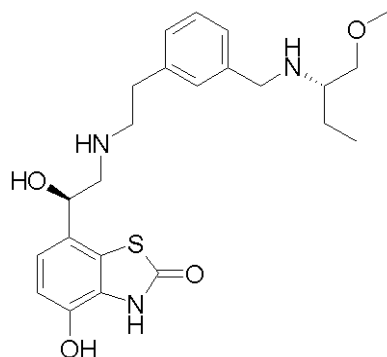
1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.63 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.22-2.97 (m, 7H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.90 (t, 3H)。

【実施例 7 8】

【0 3 4 9】

4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

【化 1 1 8】



10

a) 塩酸(S)-1-メトキシメチル-プロピルアミン

20

副標題化合物を、(S)-(+)-2-アミノ-1-ブタノール(1.0 g)から、実施例 7 5、a工程の方法を用いて製造した。収量0.65 g。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.13 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。

【0 3 5 0】

b)(1-メトキシメチル-プロピル)-{3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン

副標題化合物を、塩酸(S)-1-メトキシメチル-プロピルアミン(0.36 g)および 3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒド(実施例 50、a工程、0.5 g)から、実施例 7 5、b工程の方法を用いて製造した。収量0.6 g。

30

m/z 322 (M+H)⁺ (APCI)

【0 3 5 1】

c)[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(1S-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

副標題化合物を、(1-メトキシメチル-プロピル)-{3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンジル}-アミン(0.6 g)から、実施例 7 5、c工程の方法を用いて、製造した。収量(0.22 g)。

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 7.19-7.04 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.78-0.74 (m, 3H)。

40

【0 3 5 2】

d)(1S-メトキシメチル-プロピル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

副標題化合物を、[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-(1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.22 g)から、実施例 7 5、d工程の方法を用いて、製造した。収量0.17 g。

¹H NMR (400MHz) δ 9.65(s, 1H), 7.31-7.09 (m, 4H), 4.40-4.19 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.33 (d, 9H), 0.80-0.72 (m, 3H)。

50

【0353】

e) (3-{2-[2R-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-(1S-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

副標題化合物を、(1-メトキシメチル-プロピル)-[3-(2-オキソ-エチル)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.17g)および7-(2-アミノ-1-ヒドロキシ-エチル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン酢酸塩(225mg)から、実施例75、e工程の方法を用いて、製造した。収量0.13g。

m/z 546.3 (M+H)⁺ (APCI)

【0354】

10

f) 4-ヒドロキシ-7-[1R-ヒドロキシ-2-(2-{3-[(1S-メトキシメチル-プロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-エチルアミノ)-エチル]-3H-ベンゾチアゾール-2-オン二塩酸塩

標題化合物を、(3-{2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-ベンジル)-(1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.13g)から、実施例75、f工程の方法を用いて、製造した。収量70mg。

m/z 446 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 4H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 0.90 (t, 3H)。

20

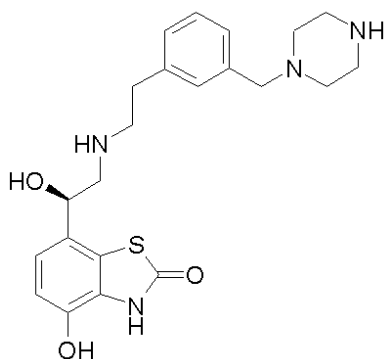
【実施例79】

【0355】

4-ヒドロキシ-7-{1R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペラジーン-1-イルメチル-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3H-ベンゾチアゾール-2-オン

【化119】

30



a) トリヒドリド(4-κN-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンジル]-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル)ボロン

40

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル(実施例1、1工程、0.54g)、酢酸(0.18mL)およびBoc-ピペラジーン(0.62g)を、メタノール(10mL)の中で合併し、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(950mg)を加えた。24時間後に、溶媒を蒸発した。生じた残渣を調整されたSCXカートリッジ(50g、Varian)に負荷して、メタノール(250mL)で洗浄し、次いで、メタノール性のアンモニア溶液(2M、150mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をエタノール(10mL)の中に溶解した。無水塩化カルシウム(1.0g)に引き続いて水素化ホウ素ナトリウム(680mg)を加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。炭酸カリウム水溶液(2M、50mL)を加えて、混合液をろ過した。ろ液を酢酸エチル(3×50mL)で抽出して、合併した有機物を水(50mL)、食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、

50

蒸発した。残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解して、0℃に、窒素下に、冷却した。ボラン-硫化メチル複合体(テトラヒドロフラン中の2 M溶液、4.5 mL)を加えて、生じた混合液を5分間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発して、残渣を、ジエチルエーテル：イソヘキサン[0：1～1：1]で溶離するシリカで精製して、副標題化合物を、油550 mgとして得た。

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.16 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.93 - 3.66 (m, 6H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) + 1個の交換可能なプロトンは見られない。

【0356】

b) 4-ヒドロキシ-7-{1 R-ヒドロキシ-2-[2-(3-ピペラジン-1-イルメチルフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-3 H-ベンゾチアゾール-2-オンビス-塩酸塩

Dess-Martinペルイオジナン(194 mg)を、ジクロロメタン(15 mL)中のトリヒドリド(4-κ N-[3-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル)ボロン(191 mg)の溶液に加えた。60分後に、反応混合液を、チオ硫酸ナトリウム(15 g)；水(15 mL)；飽和水性重炭酸ナトリウム(15 mL)および酢酸エチル(15 mL)：の混合液に注入した。10分間激しく攪拌した。混合液を分離して、水相を酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合併した有機物を、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)して、蒸発した。残渣をメタノール(5 mL)の中に溶解して、次いで、塩酸7-(2-アミノ-1 R-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-3 H-ベンゾチアゾール-2-オン(100 mg)および酢酸(20 μL)を加えた。1時間後に、水素化シアノホウ素ナトリウム(36 mg)を加えた。18時間後に、反応混合液を真空下に濃縮した。残渣を、アセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1]の中の調整されたTosic-65A樹脂(3.3 g、Argonaut)に負荷した。樹脂をアセトニトリル／プロパン-2-オール[1：1](50 mL)で洗浄して、プロパン-2-オール：0.880アンモニア溶液[4：1](100 mL)で溶離した。溶離フラクションを蒸発して、残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)の中に再溶解し、エチレンジアミン(0.23 mL)を加えて、混合液を5分間還流して、次いで、濃縮した。残渣を、トルエンで二回共沸し、トリフルオロ酢酸で処理して、蒸発した。HPLCのB法による精製。精製した物質を、アセトニトリル(2 mL)の中に溶解して、過剰の2 Mエーテル性塩化水素溶液で処理して、蒸発して、ジエチルエーテルでの粉末化により、表題化合物を、白色の固体(80 mg)として得た。

m/z 429 (M+H)⁺ (Agilent multimode)

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 7.51 - 7.22 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.46 - 2.98 (m, 14H)、6個の交換可能体は、高温では見られない。

【0357】

生物学的アッセイ-実験手順

アドレナリン性β2仲介性のcAMP産生

細胞調製

H292細胞を、10%(v/v)のFBS(牛胎児血清)および2 mMのL-グルタミン含有RPMI(Roswell Park Memorial Institute)培地で生育した。細胞を、培地25 mLを含む225 cm²のフラスコの中で、加湿インキュベータの中で37℃、5%CO₂で生育した。細胞をフラスコから収穫して、週1回10倍希釈で継代培養した。

【0358】

実験方法

H292細胞を含有しているフラスコから培地を除去し、PBS(リン酸塩緩衝の生理的食塩水)10 mLで洗い流して、Accutase[登録商標]細胞剥離液10 mLで置き換えた。フラスコを加湿インキュベータの中で37℃、5%CO₂で15分間インキュベートした。細胞懸濁液を計数して、細胞を、RPMI培地(10%(v/v)のFBSおよび2 mMの

10

20

30

40

50

L-グルタミン含有)中に 0.05×10^6 細胞/mLで再懸濁した。100 μ L中の5000個の細胞を、組織培養処理した96穴のプレートのそれぞれの穴に加えて、細胞を、加湿インキュベータで37℃、5%CO₂で終夜インキュベートした。培地を除去し、アッセイ緩衝液100 μ Lで2回洗浄して、アッセイ緩衝液50 μ Lで置き換えた。細胞を室温で20分間静置して、その時間の後で、25 μ Lのロリプラム(2.4%(v/v)のジメチルスルホキシドを含有しているアッセイ緩衝液の中で製造した1.2 mM)を加えた。細胞をロリプラムで10分間インキュベートして、その後、被検化合物(4%(v/v)のジメチルスルホキシドを含有しているアッセイ緩衝液の中で4倍濃度の原液として製造した)を加えて、細胞を室温で10分間インキュベートした。アッセイにおける最終のロリプラム濃度は300 μ Mであって、最終のビークル濃度は1.6%(v/v)のジメチルスルホキシドであった。上清を除去し、アッセイ緩衝液100 μ Lで一回洗浄して、溶菌緩衝液50 μ Lで置き換えることにより、反応を停止した。細胞単層を-80℃で30分間(もしくは終夜)冷凍した。

10

【0359】

AlphaScreen[登録商標]によるcAMP検出

細胞溶菌物の中のcAMP(サイクリックアデノシンリン酸)の濃度を、AlphaScreen[登録商標]方法論を用いて測定した。凍結細胞プレートをプレート浸とう機上で20分間解凍し、次いで、細胞溶菌物10 μ Lを96穴の白色プレートに移した。混合AlphaScreen[登録商標]検出ビーズ(等容積のドナービーズ(暗所で30分間ビオチニル化cAMPとプレインキュベートした)およびアクセプタービーズを含有している)の40 μ Lを、それぞれの穴に加えて、プレートを暗所室温で10時間インキュベートした。EnVision分光光度計(Perkin-Elmer Inc.)を用い、メーカー推奨のセッティングでAlphaScreen[登録商標]シグナルを測定した。標準cAMPの濃度(96穴の組織培養液で処理したプレートの中で溶菌緩衝液で製造して、被検試料と一緒に凍結/融解した)を用いて、同一のプロトコールにより検出した、同一の実験で測定された検量曲線への参照により、cAMP濃度を測定した。アゴニストに対する濃度応答曲線を構築して、pEC₅₀および固有活性の両方を測定した。固有活性は、それぞれの実験においてホルモテロールについて測定された最大活性に対する画分として表された。実施例の化合物の代表的な選択について得られた結果を下の表1に示す。

20

【0360】

選択性アッセイ

アドレナリン性 $\alpha 1D$

細胞膜の調製

遺伝子組換えヒト $\alpha 1D$ 受容体を発現しているヒト胚腎臓293(HEK293)の細胞から細胞膜を調製した。これらを、アッセイ緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、0.1%ゼラチン、pH 7.4)の中で希釈して、最大および最小の特異的結合の間に明らかなウィンドウを与えた細胞膜の最終濃度を提供した。

30

【0361】

実験方法

アッセイを、U底の96穴のポリプロピレンプレートの中で実施した。10 μ Lの[³H]-プラゾシン(0.3 nMの最終濃度)および10 μ Lの被検化合物(10倍の最終濃度)をそれぞれの試験穴に加えた。それぞれのアッセイプレートについて、10 μ Lのビークル(アッセイ緩衝液中で10%(v/v)のDMSO；最大結合決定用)もしくは10 μ LのBMY7378(10 μ Mの最終濃度；非特異的結合(NSB)決定用)の存在で、[³H]-プラゾシン結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、100 μ Lの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで96穴プレートのTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中で1時間予浸されたPEIコーティングのGF/Bろ過プレートでろ過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、pH 7.4)での五回洗浄を4℃で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いで、Packardプレートシーラーを用いて下側からシー

40

50

ルして、MicroScint-0(50 μ L)をそれぞれの穴に加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコルを用いて測定した。

【0362】

平均最大結合量から平均NSBを差し引くことにより、総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他の穴からの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 に対する百分率として表された。典型的には0.1 nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線($[^3\text{H}]$ -プラゾシン結合の阻害)を測定した。データを四パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これをpIC50($[^3\text{H}]$ -プラゾシン結合の50%阻害を誘起する負の対数のモル濃度)として表した。

10

【0363】

アドレナリン性 β_1

細胞膜の調製

遺伝子組換えヒトアドレナリン性 β_1 受容体を含む細胞膜を、Euroscreenから得た。これらを、アッセイ緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、0.1%ゼラチン、pH 7.4)の中に希釈して、最大のおよび最小の特異的結合の間に明らかなウィンドウを与えた細胞膜の最終濃度を提供した。

【0364】

実験方法

アッセイをU底の96穴のポリプロピレンプレートの中で実施した。10 μ Lの $[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール(0.036 nMの最終濃度)および10 μ Lの被検化合物(10倍の最終濃度)を、それぞれの試験穴に加えた。それぞれのアッセイプレートについて、10 μ Lのピークル(アッセイ緩衝液の中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)もしくは10 μ Lのプロプラノロール(10 μ Mの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、 $[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、100 μ Lの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで、96穴のプレートのTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中で1時間予浸されたPEIコーティングのGF/Bろ過プレートでろ過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、pH 7.4)での五回洗浄を4℃で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いでPackardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-0(50 μ L)をそれぞれの穴に加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコルを用いて測定した。

20

30

【0365】

平均最大結合から平均NSBを差し引くことにより総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他の穴からの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 の百分率として表された。典型的には0.1 nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線($[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合の阻害)を測定した。データを四パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを、pIC50($[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合の50%阻害を誘起している負の対数のモル濃度)として表した。

40

【0366】

ドパミンD2

細胞膜の調製

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

【0367】

50

実験方法

アッセイを、U底の96穴のポリプロピレンプレートの中で実施した。30 μ Lの[³H]ースピペロン(0.016 nMの最終濃度)および30 μ Lの被検化合物(10倍の最終濃度)をそれぞれの試験穴に加えた。それぞれのアッセイプレートについて、30 μ Lのビークル(アッセイ緩衝液の中で10%(v/v)のDMSO; 最大結合決定用)もしくは30 μ Lのハロペリドール(10 μ Mの最終濃度; 非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、[³H]ースピペロン結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、300 μ Lの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで、96穴のプレートTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中に1時間予浸されたPEIコーティングのGF/Bろ過プレートでろ過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50 mM HEPES、1 mM EDTA、120 mM NaCl、pH 7.4)での五回洗浄を4℃で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いでPackardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-0(50 μ L)をそれぞれの穴に加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコルを用いて、測定した。

【0368】

平均最大結合から平均NSBを差し引くことにより、総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他の穴からの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 の百分率として表された。典型的には0.1 nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線([³H]ースピペロン結合の阻害)を測定した。データを四パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを、 pIC_{50} ([³H]ースピペロン結合の50%阻害を誘起している負の対数のモル濃度)として表した。

【0369】

オンセットアッセイ

ダンキンハートレー系モルモット(納入時200 g~300 g)は、指定の飼育会社より供給された。モルモットを頸椎脱臼により屠殺して、気管を除去した。付着している結合組織を除去して、それぞれの気管を四つのリングに切断した。次いで、組織リングをアイソメトリックトランスデューサーに取り付けた。組織を洗浄して、それぞれのリングに1 gの力を加えた。全ての実験において、ペアードカーブデザインを用いた。1 μ Mのメタコリンのプライミング量を組織に加えた。次いで、組織を洗浄し(三回、洗浄間隔1分)、1 gの静止張力を再び加えて、組織を1時間静置させて、平衡した。次いで、組織を1 μ Mのメタコリンで収縮させて、一旦安定な応答が得られると、イソプレナリン(10^{-9} M~ 10^{-5} M)に対する累積濃度応答曲線を構築した。次いで、組織を洗浄し(三回、洗浄間隔1分)で、1時間静置した。静置期間の最後に、組織を1 μ Mのメタコリンで収縮して、 $p[A]_{50}$ 濃度の被検化合物を加えた。組織が最大弛緩に達すると、 $30 \times p[A]_{50}$ 濃度の被検化合物を加えた。組織応答がプラトーに達すると、10 μ Mのソタロールを浴に加えて、弛緩が β_2 の仲介であったことを確認した。

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

【0370】

イソプレナリン累積濃度曲線のそれぞれの濃度について、メタコリンで誘導された収縮の%弛緩として応答を算出した。メタコリンで誘導された収縮の阻害百分率に対して10 g₁₀ [アゴニスト](M)の曲線をプロットした。次いで、これらのデータを非線形回帰曲線当てはめに当てはめた。それぞれの実験について、式：

【数1】

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

の4パラメーターロジスティック方程式を用いてE/[A]曲線のデータを当てはめた。E

および $[A]$ は、それぞれ、薬理学的作用(%弛緩)およびアゴニストの濃度である； α 、 β 、 $[A]_{50}$ および m は、それぞれ、漸近線、ベースライン、位置および勾配のパラメーターである。それぞれのイソプレナリン曲線の $p[A]_{50}$ および IA を、この当てはめから測定して、組織が被検化合物についてオンセット時間を生成するために実行可能であるかを決定した。

【0371】

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

【0372】

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

【0373】

ラットにおける薬物動態

適当な投与ビークルを用いて、被検化合物の投与溶液を調製した。投与溶液中の化合物濃度を、アリコート为名目濃度の $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に希釈して、標準溶液およびこの濃度のQC標準液のデュプリケートの注入に対して較正することにより、アッセイした。化合物を、三匹の $250 \sim 350 \text{g}$ のラットの群に尾静脈の中にボーラス静脈投与した(およそ $1 \text{ml}/\text{kg}$)。経口投与では、2もしくは3匹の動物の別個の群を強制経口投与した($3 \text{ml}/\text{kg}$)。投与量は、重量減少により推定された。必要であれば、この影響を検討したけれども、投与前に動物を絶食させることは通常しなかった。

【0374】

血液サンプル(0.25ml)を、尾静脈から 1ml の注射器の中に採取して、EDTA入り試験管に移して、サンプル採取後すぐに遠心分離(13000rpm で5分間)して血漿を調製した後、 -20°C で保存した。典型的な試料採取時刻は、2、4、8、15、30、60、120、180、240、300(分)、もしくは終末半減期が正確に記述できるまでであった。

【0375】

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

【0376】

薬物動態学的データ解析は、WinNonlinを用いて達成された。標準的な非コンパートメント解析を用いて、 T_{max} 、 C_{max} 、 λ_{z} 、 $t_{1/2}$ 、 λ_{z} 、 AUC_{all} 、 AUC_{INF} (観測値)、 Cl (観測値)、 V_s (観測値)のようなパラメーターを評価した。

【0377】

10

20

30

40

【表 1】

表 1

以下の化合物	β_2 p E C ₅₀	固有活性	β_1 p E C ₅₀	α_{1D} p E C ₅₀
実施例 1	9.3	0.8	7.9	7.2
実施例 3	9.5	0.9	8.0	6.8
実施例 10	9.5	1.0	6.7	6.5
実施例 13	8.7	1.0	6.8	6.3
実施例 15	9.1	0.8	7.8	7.4
実施例 22	9.7	1.0	6.1	7.6
実施例 29	9.1	0.8	8.1	7.4
実施例 36	9.2	0.8	7.3	6.7
実施例 40	8.6	0.8	7.4	7.0
実施例 45	9.4	1.0	7.2	7.6
実施例 51	9.0	1.1	5.9	6.0
実施例 53	9.2	0.9	6.6	6.4
実施例 61	9.2	0.9	7.1	6.5
実施例 64	9.1	0.8	6.3	6.4
実施例 71	9.1	0.9	6.4	7.5
実施例 72	9.0	0.9	7.0	6.4

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004016601 A1 (NOVARTIS AG), 26 February 2004 (26.02.2004), page 18; page 20, line 9 - line 13, examples 12-13,15-16,19,33,43, claims 1-14, abstract --	1-16,20
P,X	WO 2006056471 A1 (NOVARTIS AG), 1 June 2006 (01.06.2006), page 11, paragraph [0005]-page 12, paragraph [0002], page 15, paragraph [0003], claims 1-10, abstract, compound 10,18 --	1-16,20
A	WO 2005092861 A1 (PFIZER INC), 6 October 2005 (06.10.2005) --	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2007

Date of mailing of the international search report

20-06-2007

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Helena Melander/CM
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000233

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17-19 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000233

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000233

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005070872 A1 (THERAVANCE INC), 4 August 2005 (04.08.2005) --	1-20
A	WO 2005030678 A2 (THERAVANCE INC), 7 April 2005 (07.04.2005) --	1-20
A	WO 2005074924 A1 (NOVARTIS AG), 18 August 2005 (18.08.2005) -- -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000233

International patent classification (IPC)

C07D 277/68 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **XOAFUCUZUG**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

28/05/2007

International application No.

PCT/SE2007/000233

WO 2004016601 A1 26/02/2004	AU	2003255400 A	00/00/0000
	BR	0313723 A	02/08/2005
	CA	2493765 A	26/02/2004
	CN	1301980 C	28/02/2007
	CN	1701064 A	23/11/2005
	EP	1529038 A	11/05/2005
	GB	0218629 D	00/00/0000
	IL	166334 D	00/00/0000
	JP	2005539027 T	22/12/2005
	MX	PA05001613 A	19/08/2005
	NO	20051165 A	04/03/2005
	PL	374314 A	03/10/2005
	RU	2005106846 A	10/01/2006
	US	20060106075 A	18/05/2006
GB	0220955 D	00/00/0000	

WO 2006056471 A1 01/06/2006	GB	0426164 D	00/00/0000

WO 2005092861 A1 06/10/2005	EP	1574501 A	14/09/2005

WO 2005070872 A1 04/08/2005	AR	047098 A	04/01/2006
	AU	2005206510 A	04/08/2005
	CA	2551821 A	04/08/2005
	CN	1910137 A	07/02/2007
	EP	1706371 A	04/10/2006
	KR	20070000466 A	02/01/2007
	NO	20063620 A	06/10/2006
	US	20050159448 A	21/07/2005

WO 2005030678 A2 07/04/2005	AU	2004276254 A	07/04/2005
	BR	PI0414634 A	07/11/2006
	CA	2538037 A	07/04/2005
	CN	1856465 A	01/11/2006
	EP	1687257 A	09/08/2006
	JP	2007505931 T	15/03/2007
	MX	PA06003093 A	20/06/2006
	NO	20061737 A	31/05/2006
	RU	2006113700 A	10/09/2006
	US	20050113411 A	26/05/2005

WO 2005074924 A1 18/08/2005	AR	047962 A	15/03/2006
	AU	2005210140 A	18/08/2005
	CA	2552938 A	18/08/2005
	CN	1917875 A	21/02/2007
	EP	1715860 A	02/11/2006
	GB	0402797 D	00/00/0000
	KR	20060127974 A	13/12/2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	15/12	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/12	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	

A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
			A 6 1 P	25/28	
			A 6 1 P	9/10	1 0 1

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

(72)発明者 リリアン・アルカラ

英国エルイー 1 1・5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、バイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アンドリュー・リスター

英国エルイー 1 1・5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、バイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ギャリー・パイローデュー

英国エルイー 1 1・5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、バイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C033 AE08 AE17 AE18 AE20

4C063	AA01	BB09	CC62	DD06	DD07	DD10	DD12	EE01		
4C084	AA19	MA13	MA16	MA23	MA28	MA31	MA35	MA37	MA41	MA43
	MA52	MA55	MA59	MA60	MA63	NA05	NA14	ZA022	ZA082	ZA152
	ZA162	ZA332	ZA342	ZA452	ZA592	ZA662	ZA672	ZA682	ZA732	ZA752
	ZA812	ZA832	ZA892	ZA922	ZA942	ZA962	ZA972	ZB082	ZB112	ZB132
	ZB152	ZB262	ZB272	ZB332	ZB352	ZC062	ZC202	ZC312	ZC352	ZC552
	ZC752									
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC84	GA07	GA08	GA10	GA12	GA16
	MA01	MA02	MA04	NA05	NA14	ZA02	ZA08	ZA15	ZA16	ZA33
	ZA34	ZA45	ZA59	ZA66	ZA67	ZA68	ZA73	ZA75	ZA81	ZA83
	ZA89	ZA92	ZA94	ZA96	ZA97	ZB08	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26
	ZB27	ZB33	ZB35	ZC06	ZC20	ZC31	ZC35	ZC55	ZC75	