

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5868955号
(P5868955)

(45) 発行日 平成28年2月24日 (2016. 2. 24)

(24) 登録日 平成28年1月15日 (2016. 1. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 279/20 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5415 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12 (2006. 01)

A 6 1 P 31/16 (2006. 01)

C O 7 D 279/20 C S P

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/16

請求項の数 38 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-508089 (P2013-508089)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月2日 (2011. 5. 2)
 (65) 公表番号 特表2013-525437 (P2013-525437A)
 (43) 公表日 平成25年6月20日 (2013. 6. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/034818
 (87) 国際公開番号 W02011/137447
 (87) 国際公開日 平成23年11月3日 (2011. 11. 3)
 審査請求日 平成26年5月2日 (2014. 5. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/329, 638
 (32) 優先日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512279855
 プロセッタ アンチバイラル インコーポ
 レイテッド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94
 107, サン フランシスコ, 5番 スト
 リート 370
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (72) 発明者 ハート, クラレンス
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94
 024, ロス アルトス, ガーデン ウェ
 イ 1278

最終頁に続く

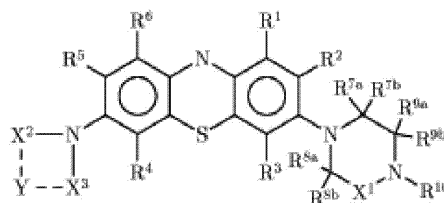
(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造：

【化 1】



(式中、 R^1 は、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、および任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラールカルボニルオキシ、ヘテロアラールカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアラールカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロア

ラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、（シクロアルキルオキシ）カルボニルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から選択され；

R² は水素であり、

R³ は水素であり、

R⁴ は水素であり、

R⁵ は水素であり、

R⁶ はハロまたは任意置換アルキルであり、

R^{7a} は水素であり、

R^{7b} は水素であり、

R^{8a} は水素であり、

R^{8b} は水素であり、

R^{9a} は水素であり、

R^{9b} は水素であり、

R¹⁰ は、水素、または任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニルであり；

X¹ は、(C R¹¹ R^{11'})_mであって、ここで、R¹¹およびR^{11'}の各々が、mの各値とは関係なく、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、および任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル

ル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、（シクロアルキルオキシ）カルボニルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から独立して選択されるよう、 m は1または2であり、；

Y は、任意に存在し； Y が存在する場合、 Y は、 NR^{12} 、 O 、 S 、 SO または SO^2 、あるいは X^2 および X^3 間の単結合または二重結合であり； R^{12} は、水素または任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニルであり；そして X^2 および X^3 は、それぞれ $(CR^{13}R^{13'})_n$ および $(CR^{14}R^{14'})_o$ であって、この場合、 $n+o$ の和が3、4または5であるよう、 n および o は、各々独立して、1、2または3であり、そして X^2 および X^3 の n および o 個のメチレン単位の各々の値に関して独立して、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、及び $R^{14'}$ の各々は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、および任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミ

10

20

30

40

50

ノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択され；そして

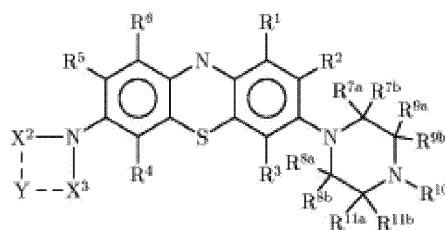
Yが存在しない場合、 X^2 は R^{15} であり、 X^3 は R^{16} であって、この場合、 R^{15} および R^{16} は、独立して、以下の：水素、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される)

を有する化合物、ならびにその製薬上許容可能な塩、および水和物。

【請求項2】

X^1 が($CR^{11a}R^{11b}$)であるよう、mは1であって、 X^1 を定義し、それにより X^1 を($CR^{11a}R^{11b}$)と定義する請求項1記載の化合物であって、以下の構造：

【化2】



(式中、 $R^{11a} \sim R^{11b}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロ

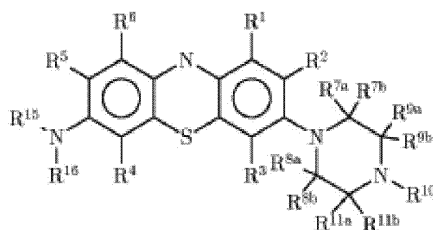
ヘテロアルキル) アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)

を有する化合物。

【請求項 3】

Y が存在しない場合、以下の構造：

【化 3】



を有する請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹⁵ および R¹⁶ の各々が水素である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{11a} および R^{11b} の各々が水素であり、R¹ および R⁶ の各々が独立して任意置換アルキルであり、そして R¹⁰ が任意置換アルキルまたはアルキルスルホニルである請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R¹⁵ および R¹⁶ の各々が独立してアルキルまたはアルキルオキシアルキルである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹⁵ および R¹⁶ の各々が独立してアルキルである請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R¹⁵ および R¹⁶ の各々が独立してメチルまたはエチルである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{11a} および R^{11b} の各々が水素であり、R¹ が水素、ハロならびに任意置換アルキルからなる群から選択され、R⁶ がハロおよび任意置換アルキルからなる群から選択され、そして R¹⁰ が水素または任意置換アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルおよびアルキルアミノスルホニルである請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

Y が存在する場合、以下の構造：

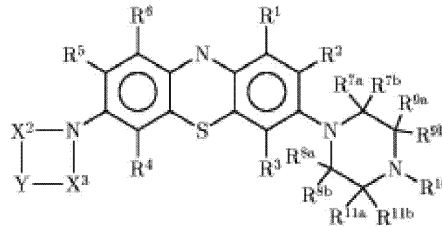
10

20

30

40

【化 4】

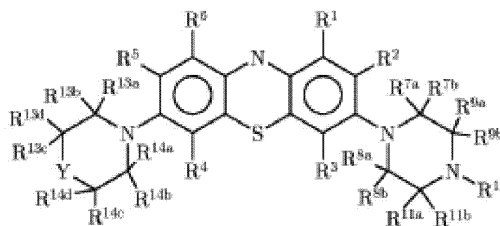


を有する請求項 2 記載の化合物。

【請求項 1 1】

X^2 および X^3 がそれぞれ式 $(CR^{13}R^{13'})_2$ および $(CR^{14}R^{14'})_2$ を有するよう、 n および o は各々 2 であって、それにより X^2 を $(CR^{13a}R^{13b})(CR^{13c}R^{13d})$ と、 X^3 を $(CR^{14a}R^{14b})(CR^{14c}R^{14d})$ と定義する請求項 1 0 記載の化合物であって、以下の構造：

【化 5】



(式中、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、および R^{14d} は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)

を有する請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} および R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、および R^{14d} の各々が水素であり、 R^1 が水素、ハロおよび任意置換アルキルからなる群から選択され、 R^6 がハロおよび任意置換アルキルからなる群から選択される、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

Y が NR^{12} または O である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

Y が NR^{12} であり、 R^{10} および R^{12} が、独立して、以下の：水素または任意置換アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル および アルキルアミノスルホニルからなる群から選択される請求項 13 記載の化合物。

10

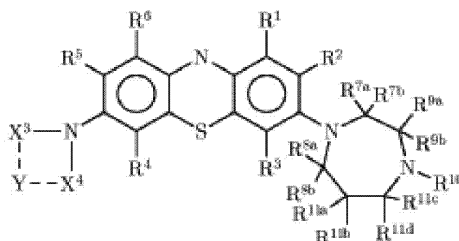
【請求項 15】

Y が O である請求項 13 記載の化合物。

【請求項 16】

X^1 が $(CR^{11a}R^{11b})_2$ であるよう、m は 2 であって、それにより X^1 を $(CR^{11a}R^{11b})(CR^{11c}R^{11d})$ と定義する請求項 1 記載の化合物であって、以下の構造：

【化 6】



20

(式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラールカルボニルオキシ、ヘテロアラールカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアラールカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラールカルボニルアミノ、ヘテロアラールカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラールアミノ、ジアラールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラールアミノ、ジヘテロアラールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラールカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラールカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラールオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラールオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミ

30

40

50

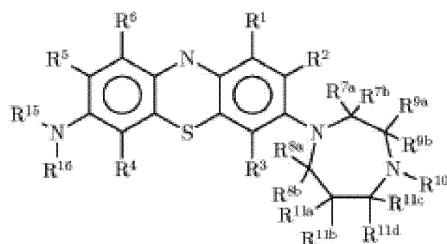
ノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から選択される）

を有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

Y が存在しない場合、以下の構造：

【化 7】



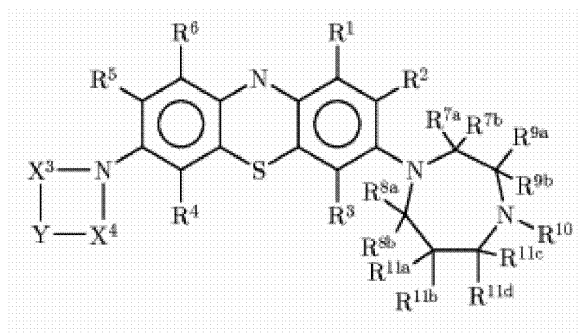
（式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、（シクロアルキルオキシ）カルボニルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から選択される）

を有する請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

Y が存在する場合、以下の構造：

【化 8】



(式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)

を有する請求項 16 記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物と、製薬上許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物。

【請求項 20】

3-(ジエチルアミノ)-1-エチル-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウムである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウムである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウムである、請求項 1 に記載の化合物

。

【請求項 23】

3, 7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-tert-ブチルフェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 24】

1, 9-ジクロロ-3-(ピペラジン-1-イル)-7-(ピロリジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 25】

3, 7-(ジ(4-メチルピペラジン-1-イル))-1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 26】

3, 7-ジ(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 27】

3-(ジメチルアミノ)-1-エチル-9-メチル-7-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 28】

3, 7-ジ(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 29】

3-アミノ-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-アミノ-1, 9-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-アミノ-1, 9-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、および

3-アミノ-7-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 30】

7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-クロロ-3-(ジエチルアミノ)フェノチアジン-5-イウム、

1-クロロ-3-(ジエチルアミノ)-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(ジエチルアミノ)-1-エチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジエチルアミノ)-1-エチル-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-エチルフェノチアジン-5-イウム、および

3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-1, 9-ジクロロ-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 31】

1, 9-ジクロロ-3, 7-ジ(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム

、
1-トリフルオロメチル-3, 7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3, 7-(ジ(4-Boc-ピペラジン-1-イル))-1-トリフルオロメチルフェ

50

ノチアジン-5-イウム、

3, 7-ジピペラジニル-1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-n-ブチルフェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-メチルフェノチアジン-5-イウム、

1-(tert-ブチル)-3, 7-ビス(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、および

3, 7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-イソプロピルフェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項32】

3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ビス(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ブチル(メチル)アミノ)-7-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-7-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

4-カルボキシ-3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

4-カルボキシ-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1-イソプロピル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジエチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(ジエチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(ジエチルアミノ)-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジエチルアミノ)-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

1, 9-ジエチル-3-ジメチルアミノ-7-[4-イソプロピルピペラジニル]-フェノチアジニウム、

3-(ブチル(メチル)アミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチル-7-(4-トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(シクロペンチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

10

20

30

40

50

3-(ジメチルアミノ)-9-エチル-1-イソプロピル-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(ブチル(メチル)アミノ)-7-(4-シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチル-7-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1-エチル-9-イソプロピルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-9-エチル-1-イソプロピル-7-(4-トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-7-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-tert-ブチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-(メチル(n-ブチル)アミノ)-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-7-(メチル(n-ブチル)アミノ)-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ピペラジン-1-イル)-7-(メチル(n-ブチル)アミノ)-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-1-エチル-9-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム、

3-(ジメチルアミノ)-1-エチル-9-メチル-7-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-9-エチル-1-メチル-フェノチアジン-5-イウム、および

3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-1-エチル-9-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項33】

1,9-ジメチル-3,7-ビス(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム、

3,7-ビス(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3,7-ビス[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

1,9-ジメチル-3,7-ビス(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム、

3,7-ビス(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3,7-ビス(4(シクロプロパンカルボニル)ピペラジニル)1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3,7-ビス(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

10

20

30

40

50

3, 7-ジ (4-アセチルピペラジン-1-イル) -1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、および

3, 7- (ジ (4-メチルピペラジン-1-イル) -1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

1, 9-ジメチル-3-モルホリノ-7- (4-スルファモイルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- ((2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリノ) -1, 9-ジメチル-7- (4-スルファモイルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- ((2R, 6R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) -1, 9-ジメチル-7- (4-スルファモイルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

1, 9-ジエチル-3-モルホリノ-7- (4-スルファモイルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -3- (メトキシカルボニル) -ピペラジン-1-イル) -1, 9-ジエチル-7-モルホリノフェノチアジン-5-イウム、

3- (4-Boc-ピペラジン-1-イル) -1-エチル-9-メチル-7-モルホリノフェノチアジン-5-イウム、および

1-エチル-9-メチル-7-モルホリノ-3- (ピペラジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項35】

3- (アゼチジン-1-イル) -7- (4- (イソプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) -1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

1, 9-ジメチル-3- (ピロリジン-1-イル) -7- (4- (2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、および

3- (4- (シクロプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) -9-エチル-1-メチル-7- (ピロリジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項36】

3- (4- (シクロプロピルスルホニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチル-7- ((メチルスルホニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチル-7- (4- (エチルスルホニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (4- (tert-ブチルカルバモイル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチル-7- (4-スルファモイル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチル-7- (4- (イソプロピルスルホニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチル-7- (4- (メチルブト-2-エニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、および

3- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項37】

10

20

30

40

50

3, 7-ジ (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム、

3- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジエチル-7- (4-ウレイドピペリジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ジ (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

3- (4- (tert-ブトキシカルボニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジエチル-7- (2-メチルピロリジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジエチル-7- (2-メチルピロリジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ビス (4- (tert-ブトキシカルボニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム、

1-エチル-9-メチル-7- ((4-メチルスルホニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -3- (ピロリジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ビス (4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム、

3- (4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1-エチル-9-メチル-7- (ピロリジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム、

3, 7-ジ (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム、および

3- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1-エチル-9-メチル-7- (ピロリジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3- (ピロリジン-1-イル) -1- (トリフルオロメチル) フェノチアジン-5-イウムである、請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 1 本発明の分野

本発明は、ウイルス感染を防止し、処置するための組成物および方法を提供する。したがって、本発明は、医療、薬理学、ウイルス学および医薬品化学の領域に用途を有する。

【背景技術】

【0002】

1. 2 関連技術

ウイルス感染を防止し、または処置するために利用可能な良好な選択肢はわずかしかない。膨大な大多数の抗ウイルス薬は、ウイルスゲノムの転写の抑制によりウイルス複製を妨げる。一般にこれらの薬剤は、ウイルスゲノム転写に関与する特定タンパク質、例えばポリメラーゼまたは転写酵素を抑制する；これはしばしば望ましくない毒性を生じるが、それは、ウイルスが、ウイルスゲノム複製を宿主因子に大きく依存しているためである。さらに、標的の非常に特殊な性質を考えると、ウイルスゲノムにおける小突然変異は、化学療法に耐性であるウイルス株を生じるのにしばしば十分である。さらに、薬剤は活性ウイルス複製を抑制するため、宿主中に潜在しているかまたは隔離されているウイルスを排除できず；したがって、無期限でなくとも、長期間、患者は抗ウイルス薬を摂取し、その毒性作用に耐えることを強いられる。意外ではないが、このようなレジメンでの患者は、処置を継続できず、依然として感染されたまま、付加的感染の潜在的継続的供給源を提供されているのと同じである。

【0003】

したがって、より良好な抗ウイルス化学療法薬、ならびにこのような化学療法薬を同定

10

20

30

40

50

するためのより有効な戦略が必要である。上記の理由のために良好な処置が存在しない慢性および衰弱性ウイルス感染、例えばヒト免疫不全ウイルス（H I V）およびC型肝炎（H C V）に罹患しているものに関しては、その必要性は特に急を要する。

【0004】

しかし、新規ウイルスの脅威も差し迫っている。地球の最遠隔地への文明化の着実な侵入は、集団全体への普通でないウイルス感染の危険を導入した。年々、エボラウイルス（E B O V）、マルブルクウイルス（Marburg）およびリフトバレー熱ウイルス（R V F V）のような出血熱による感染の報告数が増大してきた。依然として他のウイルス感染は潜在的衰弱性作用、例えば再発性発熱、関節痛および疲労を引き起こし得る；これらの例としては、プンタトロウイルス（P T V）、西ナイルウイルス（W N V）、チクングニアウイルス（C H K）、東部ウマ脳炎ウイルス（E E E V）、西部ウマ脳炎ウイルス（W E E V）、ラサウイルス（L A S V）およびデング熱ウイルス（D E N V）が挙げられる。

10

【0005】

例として、付加的な「新規の」ウイルス（すなわち、工業化世界に関連して新規の）のうちの1つは、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ベネズエラウマ脳脊髄炎、V E E Vとも呼ばれる）である。V E E Vは、すべてのウマ種、例えばウマ、ロバ（野生および家畜）ならびにシマウマの蚊媒介ウイルス性疾患である。V E E Vに感染したウマは、以下の徴候のうちの1つ以上を示し得る：発熱、抑うつ、食欲喪失、衰弱および中枢神経系障害（協調運動障害、咀嚼運動、東部押し付け、「木挽き台」姿勢、旋回、四肢のパドリング運動および痙攣）。いくつかの場合、V E E Vに感染したウマは、死亡前に臨床徴候を示さないことがある。V E E Vの臨床徴候は、中枢神経系に影響を及ぼす他の疾患のものと混同され得る。これらの例としては、東部ウマ脳炎、西部ウマ脳炎、アフリカウマ疾病、狂犬病、破傷風および細菌性髄膜炎が挙げられる。V E Eは、毒物中毒とも間違えられ得る。決定的診断は、実験室でウイルスを単離することにより、またはウイルスに対する抗体の存在に関して血液を試験することによりなされ得る。

20

【0006】

ヒトも、この疾患に罹り得る。ウイルスに感染されるようになる健常成人は、インフルエンザのような症候、例えば高熱および頭痛を経験し得る；そして免疫系衰弱を示す者、ならびに若年者および高齢者は、より重症になり得るし、死亡することさえある。

【0007】

30

V E E Vを生じるウイルスは、感染動物を噛み、次いで別の動物またはヒトを噛むかまたは餌にする蚊により主に伝染される。疾患が蔓延する速度は、亜型のV E E Vウイルスおよび蚊集団の密度によって決まる。V E E Vの風土病性亜型は、ある領域に流行している疾患である。一般的に、これらの血清型は他の土地には蔓延しない。風土病性亜型は、齧歯類-蚊伝染サイクルに関連している。これらの型のウイルスは、ヒト疾病を引き起こし得るが、しかし一般的にウマの健康に影響を及ぼさない。風土病性亜型は、他方で、大型集団を介して急速に蔓延し得る。これらの型のウイルスは、ウマに対して高病原性であり、ヒトの健康にも影響を及ぼし得る。ウマは、齧歯類よりむしろ、当該疾患を保有し、蔓延する主要動物種である。感染ウマはその循環器系中に膨大な量のウイルスを発生する。吸血昆虫がこのような動物を餌にする場合、それはこのウイルスを移されて、他の動物またはヒトに伝染させる。他の動物、例えばウシ、ブタおよびイヌは感染するようになるが、しかしそれらは一般的に疾患の徴候を示さないかまたはその蔓延に寄与しない。

40

【0008】

V E E Vの自然大発生は稀である。1936年、V E E Vは、ウマ脳脊髄炎の大発生後にベネズエラにおける重大な疾患として最初に認識された。1936年から1968年まで、いくつかの南米諸国におけるウマは、破滅的大発生を蒙った。1969年、疾患は中米を通して北米に移動し、最終的に、1971年にメキシコおよびテキサスに到達した。高病原性型のV E E Vは、1971年以来、米国では生じていない。しかしながら、1993年に、メキシコのチャパス州でのV E E Vの大発生により、米国農務省は、その監視活動を一時的に増大し、メキシコから米国に進出するウマ種に関するその隔離要件を強化

50

することにした。大発生中、疾患のさらなる蔓延を防止するための最も有効な方法は、感染ウマを隔離することである。殺虫剤処理により蚊集団を制御すること、そして昆虫繁殖場所を排除することも、疾患制御を増強する。これらの方策は、大規模ウマ免疫化計画を伴うべきである。米国におけるウマは、疾患がこの国に蔓延し得る重篤な恐れが存在する場合のみ、V E E に対して予防接種されるはずである。

【0009】

V E E と同様であるのは、上記の西ナイルウイルス (W N V) である。西ナイルウイルスは、ウイルスが 1937 年にヒトにおいて最初に確認されたウガンダにおける一地区に関して命名されている。ウイルスの大発生は、その時以来、欧州、中東、アフリカ、中央アジアおよびオーストラリアを通して、多数の国々において生じている。W N V は、1999 年に西半球で最初に検出され、そしてそれ以来、北米、メキシコ、プエルトリコ、ドミニカ共和国、ジャマイカ、グアドループおよびエルサルバドルを横断して蔓延している。症候は、軽症のインフルエンザ様疾病（発熱、頭痛、筋肉および関節痛）および赤色のでこぼこした発疹から、髄膜炎までの範囲である。稀な症例では、感染者は脳炎を発症するが、これは高熱、斜頸、見当識障害、麻痺、痙攣、昏睡および死（症例のうちの約 10 %）を包含し得る。

10

【0010】

V E E V または W N V、あるいは上記の他のウイルスのために利用可能な治療または処置はない；そこで、公衆衛生の専門家は、疾患が検出された地域、または疾患媒介動物（通常は蚊）が確認された地域を避けることによる防止を強調する。しかしながら、これらの疾患の一方または両方、あるいはトガウイルスおよびフラビウイルス科における他の同様のウイルスが、敵対する国家組織またはテロリスト組織により「兵器化」されて、兵士または攻撃における集団の重要区分を動けなくする、ということを恐れている当局者もある。

20

【0011】

上記のウイルスの脅威は、認識されたウイルス科、例えばバンヤウイルス、フラビウイルス、フィロウイルス、アレナウイルスおよびトガウイルスのほぼすべてに及んでいることが、事態をさらに悪化させる。ウイルス科はゲノム複製のための機序におけるそれらの差異により有意部分で規定されるため、ゲノム複製の抑制に集中される治療戦略は、新規の、特に兵器化されたウイルスの大発生には不適切である。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

P C T 公開 W O 2008/124550 は、「広範囲の」抗ウイルス特性を有する小分子治療薬を開示している。それでも、ウイルス疾患に対する医療的処置を提供するための緊急の必要性が依然として存在する。本発明は、これらのならびにその他の要求を満たす。

【課題を解決するための手段】

【0013】

2. 本発明の実施形態の概要

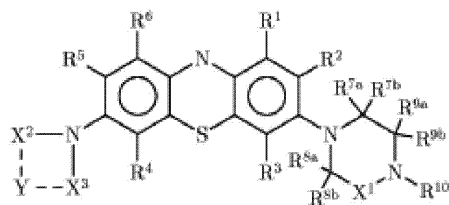
40

本発明は、ウイルス感染、特に上記のウイルス感染を処置するための種々の化合物、方法および組成物を提供する。本発明の種々の実施形態を以下に挙げるが、本発明はこれらに限定されない：

【0014】

一態様において、本発明は、有用な抗ウイルス活性を有する新規の化合物を提供する。一実施形態では、本発明は、以下の構造：

【化 1】



(式中、 $R^1 \sim R^{9b}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される。 R^{10} は、水素、またはは任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニルである。 X^1 は、 $(CR^{11}R^{11'})_m$ であって、ここで、 R^{11} および $R^{11'}$ の各々が、 m の各値とは関係なく、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)

10

20

30

40

50

) アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル) アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル) アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ) カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル) アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル) アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル) イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル) イミノアルキルからなる群から独立して選択されるよう、mは1または2である)

を有する化合物、ならびにその製薬上許容可能な塩、水和物および同等化合物を提供する。

【0015】

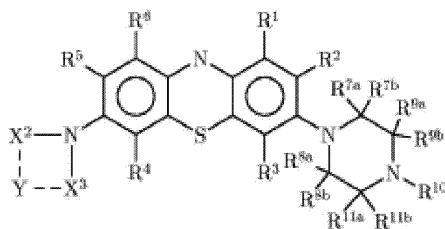
Yは、任意に存在し；Yが存在する場合、Yは、 NR^{12} 、O、S、SOまたは SO^2 、あるいは X^2 および X^3 間の単結合または二重結合であり； R^{12} は、水素または任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル) アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル) アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル) アルキルオキシカルボニルであり；そして X^2 および X^3 は、それぞれ $(\text{CR}^{13}\text{R}^{13'})_n$ および $(\text{CR}^{14}\text{R}^{14'})_o$ であって、この場合、n+oの和が3、4または5であるよう、nおよびoは、各々独立して、1、2または3であり、そして X^2 および X^3 のnおよびo個のメチレン単位の各々に関して、 $\text{R}^{13a} \sim \text{R}^{14b}$ の各々は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル) アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル) アルキルカルボニル、(

シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル) アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ) カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル) アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル) アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル) イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル) イミノアルキルからなる群から選択される。Yが存在しない場合、 X^2 は R^{15} であり、 X^3 は R^{16} であって、この場合、 R^{15} および R^{16} は、独立して、以下の：水素、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル) アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル) アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル) アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される。

【0016】

さらに具体的一実施形態では、本発明は、 X^1 が $(CR^{11}R^{11'})$ であるよう、m は1であって、 X^1 を定義し、それにより X^1 を $(CR^{11a}R^{11b})$ と定義する化合物であって、以下の構造：

【化2】



を有する化合物を提供する。

【0017】

式中、 $R^{11a} \sim R^{11b}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル) アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル) アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカ

ルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される。

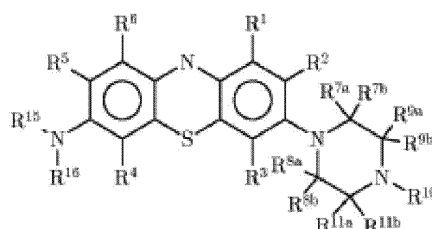
10

20

【0018】

他の実施形態では、Yは存在しない；このような化合物は、以下の構造を有する：

【化3】

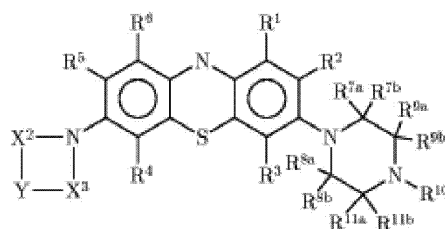


30

【0019】

さらに他の実施形態では、Yは存在する；このような化合物は、以下の構造を有する：

【化4】

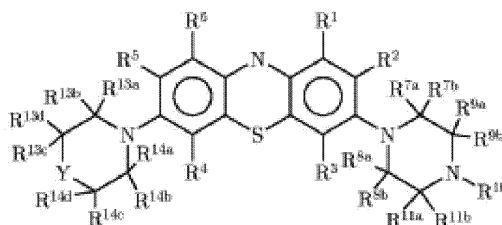


40

【0020】

さらに他の実施形態は、 X^1 および X^2 がそれぞれ式 $(CR^{13}R^{13'})_2$ および $(CR^{14}R^{14'})_2$ を有するよう、n および o は各々 2 であって、それにより X^1 を $(CR^{13a}R^{13b})$ $(CR^{13c}R^{13d})$ と、 X^2 を $(CR^{14a}R^{14b})$ $(CR^{14c}R^{14d})$ と定義する化合物であって、以下の構造：

【化 5】

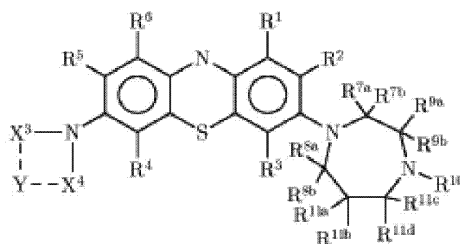


(式中、 $R^{13a} \sim R^{14d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)を有する化合物を包含する。

【0021】

さらに他の実施形態では、 X^1 が $(CR^{11a}R^{11b})_2$ であるよう、 m は 2 であって、 X^1 を定義し、それにより X^1 を $(CR^{11a}R^{11b})$ $(CR^{11c}R^{11d})$ と定義するが；このような化合物は、以下の構造を有する：

【化 6】



(式中、 $R^{11a} \sim R^{11d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカ

ルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、
 ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、
 (シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリアルカル
 ボニル、ヘテロアリアルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキ
 ルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)
 アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノ
 カルボニル、アリアルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアル
 アミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、ア
 リールカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニル
 アミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロ
 アラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロ
 ヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジア
 リールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、ジヘテ
 ロアリアルアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスル
 ホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、
 アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、
 (シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニ
 ルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシ
 カルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル
 、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、
 (シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキ
 シカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、
 イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび
 (シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)。

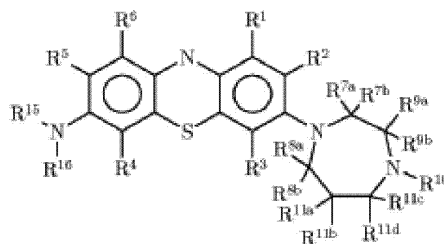
10

20

【0022】

他の実施形態は、上記Yが存在しない場合の化合物を包含するが、これらの化合物は、
 以下の構造を有する：

【化7】



30

(式中、 $R^{11a} \sim R^{11d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ
 、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオ
 キシ、アリアルカルボニルオキシ、ヘテロアリアルカルボニルオキシ、シクロアルキルカ
 ルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ
 、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、
 (シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリアルカル
 ボニル、ヘテロアリアルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキ
 ルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)
 アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノ
 カルボニル、アリアルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアル
 アミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、ア
 リールカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニル
 アミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロ
 アラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロ
 ヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジア

40

50

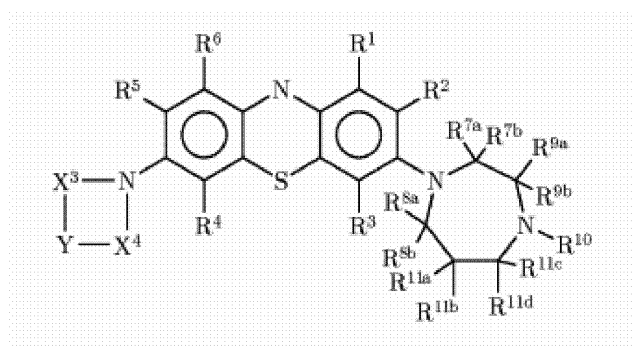
リールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、（シクロアルキルオキシ）カルボニルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から選択される）。

10

【0023】

上記の化合物の他の実施形態は、Yは存在する場合の化合物を包含する；これらの化合物は、以下の構造を有する：

【化8】



20

（式中、R^{11a}～R^{11d}は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、ジアアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、（シクロアルキルオキシ）カルボニルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、

30

40

50

イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から選択される）。

【0024】

別の態様では、本発明は、ウイルス疾患に苦しむ哺乳動物におけるこのような疾患を処置するための方法であって、このような哺乳動物に、治療的有効量の本発明の化合物を投与することを包含する方法を提供する。さらに具体的な一実施形態では、ウイルス疾患は、以下の：細気管支炎、感冒、クループ、インフルエンザおよび肺炎からなる群から選択される呼吸器症候の病原学的構成成分である。

【図面の簡単な説明】

【0025】

10

3 図面の簡単な説明

【図1-6】本明細書中に記載される方法により確定されるような本発明のいくつかの化合物の抗ウイルス活性を示す表である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

4 本発明のいくつかの実施形態の詳細な説明

4.1 定義

【0027】

以下の用語は、別記しない限り、以下で定義されるように本明細書中で用いられる：

【0028】

20

「任意に置換される」は、一価または二価ラジカルによる水素の置き換えを指す。適切な置換基としては、例えば本明細書中に記載されるようなヒドロキシル、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、チオアミド、アミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキル等が挙げられる。置換基は、それ自体、置換され得る。置換基上で置換される基は、例えばカルボキシル、ハロ；ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ またはシクロアルキル（ここで、Rは、典型的には、水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである）であり得る。置換される置換基が直鎖基を含む場合、置換は、鎖内で（例えば、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノブチル等）または鎖末端で（例えば、2-ヒドロキシエチル、3-シアのプロピル等）起こり得る。置換される置換基は、共有結合炭素または異種原子の直鎖、分枝鎖または環状整列であり得る。

30

【0029】

「低級アルキル」は、本明細書中で用いる場合、独立して、置換されないか、あるいは例えば1つ以上のハロゲン、ヒドロキシルまたは他の基で置換される1～10個の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖アルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、ネオペンチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0030】

「アルキレニル」は、1～20個の炭素原子を有する二価直鎖または分枝鎖飽和脂肪族ラジカルを指す。本発明の化合物中に用いられる典型的アルキレニル基は、それらの主鎖中に1～約6個の炭素原子を有する低級アルキレニル基である。

【0031】

「アルケニル」は、本明細書中では、1つ以上の二重結合および2～20個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖または環状ラジカルを指す。

【0032】

50

「アルキニル」は、本明細書中では、1つ以上の三重結合および2～20個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖または環状ラジカルを指す。

【0033】

「ハロ低級アルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換される低級アルキルラジカルを指す。

【0034】

「低級アルコキシ」は、本明細書中で用いる場合、 $\text{RO}-$ （ここで、Rは低級アルキルである）を指す。低級アルコキシ基の代表例としては、メトキシ、エトキシ、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

【0035】

「低級アルキルチオ」は、本明細書中で用いる場合、 $\text{RS}-$ （ここで、Rは低級アルキルである）を指す。

【0036】

「アルコキシアルキル」は、基 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2-$ （ここで、 alk_1 はアルキレニルまたはアルケニルであり、 alk_2 はアルキルまたはアルケニルである）を指す。

【0037】

「低級アルコキシアルキル」は、上記のようなアルコキシアルキル（この場合、 alk_1 は低級アルキレニルまたは低級アルケニルであり、 alk_2 は低級アルキルまたは低級アルケニルである）を指す。

【0038】

「アリールオキシアルキル」は、基アルキレニル $-\text{O}-$ アリールを指す。

【0039】

「アラルコキシアルキル」という用語は、基アルキレニル $-\text{O}-$ アラルキル（ここで、アラルキルは低級アラルキルである）を指す。

【0040】

「シクロアルキル」は、単または多環式低級アルキル置換基を指す。典型的シクロアルキル置換基は、各主鎖原子が任意置換炭素である3～8個の主鎖（すなわち環）原子を有する。シクロアルキル置換基の状況で用いられる場合、「多環式」という用語は、本明細書中では、縮合、非縮合環炭素構造およびスピロ環を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル、ボルニル、ノルボルニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

「シクロヘテロアルキル」は、本明細書中では、環構造中に1～5、さらに典型的には1～4個の異種原子（すなわち、非炭素原子、例えば窒素、イオウおよび酸素）を有し、環中の残りの原子が任意置換炭素であるシクロアルキル置換基を指す。代表的ヘテロシクロアルキル部分としては、例えばモルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、メチルピロリジニル、ピロリジノン-イル等が挙げられる。

【0042】

「（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキル」は、それぞれシクロアルキルおよびシクロヘテロアルキル基で置換されるアルキル鎖を指す。

【0043】

「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されるアルコキシラジカルを指す。「ハロ低級アルコキシ」という用語は、1つ以上のハロゲン原子で置換される低級アルコキシラジカルを指す。

【0044】

「ハロ」は、本明細書中では、ハロゲンラジカル、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0045】

「アリール」は、単環式および多環式芳香族基、あるいは少なくとも1つの芳香族環を

10

20

30

40

50

有し、3～14個の主鎖炭素原子を有する縮合環系を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

「アラルキル」は、アリール基で置換されるアルキル基を指す。典型的には、本発明の化合物中に用いられるアラルキル基は、アラルキル基のアルキル部分内に組み入れられる1～6個の炭素原子を有する。本発明の化合物中に用いられる適切なアラルキル基としては、例えばベンジル、ピコリル等が挙げられる。

【0047】

「ヘテロアリール」は、本明細書中では、芳香族環中の環原子として1～4個の異種原子を有し、環原子の残りが芳香族または非芳香族炭素原子であるアリール基を指す。アリール置換基と関連して用いられる場合、「多環式」という用語は、本明細書中では、少なくとも1つの環状構造が芳香族、例えばベンゾジオキソゾロ、ナフチル等である縮合および非縮合環状構造を指す。本発明の化合物中の置換基として用いられる例示的ヘテロアリール部分としては、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、プリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピリジルおよびベンズイミダゾリル等が挙げられる。

【0048】

「アミノ」は、本明細書中では、基-NH₂を指す。「低級アルキルアミノ」という用語は、本明細書中では、基-NRR'（ここで、RおよびR'は、各々独立して、水素または低級アルキルから選択される）を指す。「アリールアミノ」という用語は、本明細書中では、基-NRR'（ここで、Rはアリールであり、そしてR'は、水素、低級アルキル、アリールまたはアラルキルである）を指す。「アラルキルアミノ」という用語は、本明細書中では、基-NRR'（ここで、Rはアラルキルであり、そしてR'は、水素、低級アルキル、アリールまたはアラルキルである）を指す。「ヘテロアリールアミノ」および「ヘテロアラルキルアミノ」という用語は、アリールアミノおよびアラルキルアミノとの類似により定義される。

【0049】

「アミノカルボニル」は、本明細書中では、基-C(O)-NH₂を指す。「低級アルキルアミノカルボニル」、「アリールアミノカルボニル」、「アラルキルアミノカルボニル」、「ヘテロアリールアミノカルボニル」および「ヘテロアラルキルアミノカルボニル」という用語は、-C(O)NRR'（ここで、RおよびR'は、独立して、上記の対応する用語との類似によりそれぞれ、水素ならびに任意置換低級アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである）を指す。

【0050】

「チオ」は、-SHを指す。「低級アルキルチオ」、「アリールチオ」、「ヘテロアリールチオ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロヘテロアルキルチオ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「(シクロアルキル)アルキルチオ」および「(シクロヘテロアルキル)アルキルチオ」という用語は、-SR（ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(シクロアルキル)アルキルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキルである）を指す。

【0051】

「スルホニル」は、本明細書中では、基-SO₂-を指す。「低級アルキルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロヘテロアルキルスルホニル」、「アラルキルスルホニル」、「ヘテロアラルキルスルホニル」、「(シクロアルキル)アルキルスルホニル」および「(シクロヘテロアルキル)アルキルスルホニル」という用語は、-SO₂R（ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロ

10

20

30

40

50

アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

【0052】

「スルフィニル」は、本明細書中では、基-SO-を指す。「低級アルキルスルフィニル」、「アリールスルフィニル」、「ヘテロアリールスルフィニル」、「シクロアルキルスルフィニル」、「シクロヘテロアルキルスルフィニル」、「アラルキルスルフィニル」、「ヘテロアラルキルスルフィニル」、「（シクロアルキル）アルキルスルフィニル」および「（シクロヘテロアルキル）アルキルスルフィニル」という用語は、-SOR（ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

10

【0053】

「ホルミル」は、-C(O)Hを指す。

【0054】

「カルボキシル」は、-C(O)OHを指す。

【0055】

「カルボニル」は、二価の基-C(O)-を指す。「低級アルキルカルボニル」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロヘテロアルキルカルボニル」、「アラルキルカルボニル」、「ヘテロアラルキルカルボニル」、「（シクロアルキル）アルキルカルボニル」および「（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル」という用語は、-C(O)R（ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

20

【0056】

「チオカルボニル」は、基-C(S)-を指す。「低級アルキルチオカルボニル」、「アリールチオカルボニル」、「ヘテロアリールチオカルボニル」、「シクロアルキルチオカルボニル」、「シクロヘテロアルキルチオカルボニル」、「アラルキルチオカルボニル」、「ヘテロアラルキルチオカルボニル」、「（シクロアルキル）アルキルチオカルボニル」および「（シクロヘテロアルキル）アルキルチオカルボニル」という用語は、-C(S)R（ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

30

【0057】

「カルボニルオキシ」は、一般的に、基-C(O)-O-を指す。「低級アルキルカルボニルオキシ」、「アリールカルボニルオキシ」、「ヘテロアリールカルボニルオキシ」、「シクロアルキルカルボニルオキシ」、「シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ」、「アラルキルカルボニルオキシ」、「ヘテロアラルキルカルボニルオキシ」、「（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ」および「（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ」という用語は、-C(O)OR（ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

40

【0058】

「オキシカルボニル」は、基-O-C(O)-を指す。「低級アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」、「シクロアルキルオキシカルボニル」、「シクロヘテロアルキルオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル」、「ヘテロアラルキルオキシカルボニル」、「（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル」および「（シクロヘテロアルキル）アルキル

50

ルオキシカルボニル」という用語は、 $-O-C(O)R$ （ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

【0059】

「カルボニルアミノ」は、基 $-NH-C(O)-$ を指す。「低級アルキルカルボニルアミノ」、「アリールカルボニルアミノ」、「ヘテロアリールカルボニルアミノ」、「シクロアルキルカルボニルアミノ」、「シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ」、「アラルキルカルボニルアミノ」、「ヘテロアラルキルカルボニルアミノ」、「（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ」および「（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ」という用語は、 $-NH-C(O)R$ （ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルまたは（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。さらに、本発明は、 n -置換カルボニルアミノ（ $-NR'C(O)R$ ）（ここで、R'は任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、そしてRは前記の定義を保持する）を包含する。

10

【0060】

「カルボニルチオ」は、基 $-C(O)-S-$ を指す。「低級アルキルカルボニルチオ」、「アリールカルボニルチオ」、「ヘテロアリールカルボニルチオ」、「シクロアルキルカルボニルチオ」、「シクロヘテロアルキルカルボニルチオ」、「アラルキルカルボニルチオ」、「ヘテロアラルキルカルボニルチオ」、「（シクロアルキル）アルキルカルボニルチオ」および「（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ」という用語は、 $-C(O)SR$ （ここで、Rは、それぞれ、任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキルである）を指す。

20

【0061】

「グアニジノ」または「グアニジル」は、グアニジン、 $H_2N-C(=NH)-NH_2$ 由来の部分に指す。このような部分は、形式的二重結合を保有する窒素原子で結合されるもの（グアニジンの2-位置、例えばジアミノメチレンアミノ）、ならびに形式的単結合を保有する窒素原子のいずれかで結合されるもの（グアニジンの1-または3-位置、例えば $H_2N-C(=NH)-NH-$ ）を包含する。いずれかの窒素での水素原子は、適切な置換基、例えば低級アルキル、アリールまたは低級アラルキルで置き換えられ得る。

30

【0062】

「アミジノ」は、部分 $R-C(=N)-NR'-$ （ラジカルは N^1 窒素に存在する）および $R(NR')C=N-$ （ラジカルは N^2 窒素に存在する）（ここで、RおよびR'は、水素、低級アルキル、アリールまたは低級アラルキルであり得る）を指す。

【0063】

「イミノ」は、基 $-C(=NR)-$ （ここで、Rは、それぞれ、水素あるいは任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり得る）を指す。

「イミノ低級アルキル」、「イミノシクロアルキル」、「イミノシクロヘテロアルキル」、「イミノアラルキル」、「イミノヘテロアラルキル」、「（シクロアルキル）イミノアルキル」、「（シクロイミノアルキル）アルキル」、「（シクロイミノヘテロアルキル）アルキル」および「（シクロヘテロアルキル）イミノアルキル」という用語は、それぞれ、イミノ基を含む任意置換低級アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（シクロアルキル）アルキルおよび（シクロヘテロアルキル）アルキル基を指す。

40

【0064】

「オキシミノ」は、基 $-C(=NOR)-$ （ここで、Rは、それぞれ、水素（ヒドロキシミノ）あるいは任意置換低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり得る）を指す。「オキシミノ低級アルキル」、「オキシミノシクロアルキル」

50

、「オキシミノシクロヘテロアルキル」、「オキシミノアラルキル」、「オキシミノヘテロアラルキル」、「(シクロアルキル)オキシミノアルキル」、「(シクロオキシミノアルキル)アルキル」、「(シクロオキシミノヘテロアルキル)アルキル」および「(シクロヘテロアルキル)オキシミノアルキル」という用語は、それぞれ、オキシミノ基を含む任意置換低級アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(シクロアルキル)アルキルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキル基を指す。

【0065】

「メチレン」は、本明細書中で用いる場合、形式的 sp^3 ハイブリダイゼーション（すなわち、 $-CRR'-$ （ここで、R および R' は水素または個々の置換基である））を有する非置換、一置換または二置換炭素原子を指す。

10

【0066】

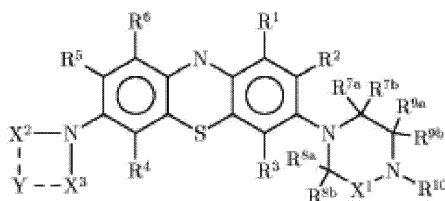
「メチン」は、本明細書中で用いる場合、形式的 sp^2 ハイブリダイゼーション（すなわち、 $CR=$ または $=CR-$ （ここで、R は水素または置換基である））を有する非置換、一置換または二置換炭素原子を指す。

4. 2 本発明の化合物および方法

【0067】

第一の態様において、本発明は、以下の構造：

【化9】



20

図 1

を有する新規の化合物、ならびにその製薬上許容可能な塩、水和物または同等化合物を提供する。

【0068】

30

上記の構造（図 1）を有する化合物は、形式的電荷を含むことも含まないこともある種々の形式的ハイブリダイゼーション構造で存在し得る、と当業者は理解する；したがって、上記の構造式（および本明細書中のすべての同様の式）は、暗黙のうちに、任意の電荷を含めたすべての等価の共鳴構造を包含する。同様に、本明細書中の任意の特定共鳴構造の例証は、具体的に別記しない限り、暗黙のうちに、すべての等価の共鳴構造を包含すると定義される。このような共鳴構造およびそれらの等価物の同定は、当業者には周知である。

【0069】

式中、 $R^1 \sim R^{9b}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ

40

50

、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される。

10

【0070】

R^{10} は、水素、または任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニルである。

20

【0071】

X^{11} は、 $(CR^{11}R^{11'})_m$ であって、ここで、 R^{11} および $R^{11'}$ の各々が、 m の各値とは関係なく、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロ

30

40

50

アルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から独立して選択されるよう、 m は1または2である。

【0072】

本明細書中で用いる場合、「 m の各値に関係なく、独立して選択される」という語句は、各メチレン単位が2つの異なる置換基を含み得る(炭素原子が十分に飽和される場合)、という事実を指す。言い換えれば、 m の各値は、 $2 \times m$ という多くの異なる置換基を生じ得るし、これは、 $a, b, c, \dots$ 等の小文字により、本明細書中で示される。したがって、本明細書中で用いる場合、 $(CR^{11}R^{11'})_m$ で示される基は、 $m=1$ に関しては $(CR^{11a}R^{11b})$ 、 $m=2$ に関しては $(CR^{11a}R^{11b})(CR^{11c}R^{11d})$ 等を生じる。いくつかの場合、当業者に明らかのように、置換基は不飽和炭素、すなわち sp または sp^2 炭素を限定し、例えばニトリルまたはカルボニルの場合、炭素上の2つの置換基は単一単位の置換基として処理される。

【0073】

Y は、任意に存在する。 Y が存在する場合、 Y は、 NR^{12} 、 O 、 S 、 SO または SO^2 、あるいは X^2 および X^3 間の単結合または二重結合であり； R^{12} は、水素または任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニルであり；そして X^2 および X^3 は、それぞれ $(CR^{13}R^{13'})_n$ および $(CR^{14}R^{14'})_o$ であって、この場合、 $n+o$ の和が3、4または5であるよう、 n および o は、各々独立して、1、2または3であり、そして X^2 および X^3 の n および o 個のメチレン単位の各々に関して、 $R^{13a} \sim R^{14b}$ の各々は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホ

10

20

30

40

50

ニル、ヘテロアリーールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される。

10

【0074】

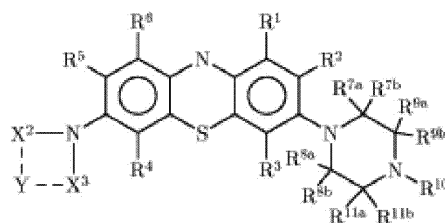
Yが存在しない場合、 X^2 は R^{15} であり、 X^3 は R^{16} であって、この場合、 R^{15} および R^{16} は、独立して、以下の：水素、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニルおよび(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される。

20

【0075】

一実施形態では、本発明は、 X^1 が $(CR^{11a}R^{11b})$ であるよう、mは1であって、それにより X^1 を $(CR^{11a}R^{11b})$ と定義する上記の化合物であって、以下の構造を有する化合物を提供する：

【化10】



30

図2

(式中、 $R^{11a} \sim R^{11b}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリーールカルボニルオキシ、ヘテロアリーールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、ヘテロアリーールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロ

40

50

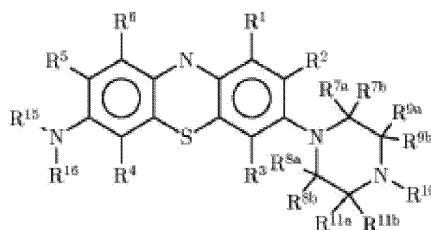
ヘテロアルキル) アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)。

10

【0076】

上記の化合物(図2)は、Yが存在しない実施形態である；このような化合物は、以下の構造を有する：

【化11】



20

【0077】

これらの化合物の特定の実施形態は、 R^{15} および R^{16} の各々が水素であるものを包含する。さらに特定の実施形態は、 R^{15} および R^{16} の各々が水素であり、そして $R^2 \sim R^5$ 、 $R^{7a} \sim R^{9b}$ 、 R^{11a} および R^{11b} の各々が水素であり、 R^1 および R^6 の各々が独立して任意置換アルキルであり、そして R^{10} が任意置換アルキルまたはアルキルスルホニルであるものを包含する。さらに具体的実施形態は、上記の置換基を包含し、そしてさらに、 R^{15} および R^{16} の各々は独立してアルキルまたはアルキルオキシアルキルである。これらの実施形態の間でさらに具体的な実施形態は、 R^{15} および R^{16} の各々が独立してアルキルであり、さらに具体的にはメチルまたはエチルであるものである。さらに具体的な実施形態はこれらの置換基を包含し、そしてさらに、 $R^2 \sim R^5$ 、 $R^{7a} \sim R^{9b}$ 、 R^{11a} および R^{11b} の各々は水素であり、 R^1 および R^6 は各々独立して、水素、ハロおよび任意置換アルキルからなる群から選択され、そして R^{10} は水素または任意置換アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルおよびアルキルアミノスルホニルである。

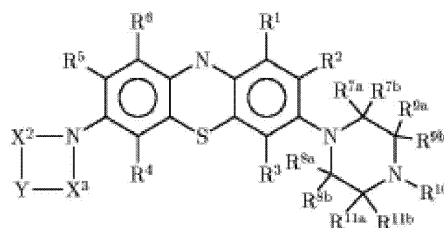
30

【0078】

図2の他の実施形態では、Yは存在し、このような化合物は、以下の構造を有する：

40

【化12】



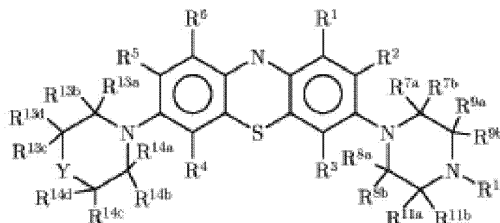
【0079】

いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 がそれぞれ式 $(CR^{13}R^{13'})_2$ および $(CR^{14}R^{14'})_2$ を有するよう、これらの化合物に関してnおよびoは各々2であ

50

って、それにより X^1 を $(CR^{13a}R^{13b})(CR^{13c}R^{13d})$ と、 X^2 を $(CR^{14a}R^{14b})(CR^{14c}R^{14d})$ と定義する化合物であって、以下の構造を有する：

【化13】



(式中、 $R^{13a} \sim R^{14d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、ヘテロアリアルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、ジヘテロアリアルアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)。

【0080】

さらに特定の実施形態では、Yが存在する場合、上記の置換基のほかに、 $R^2 \sim R^5$ 、 $R^{7a} \sim R^{9b}$ 、 R^{11a} 、 R^{11b} および $R^{13a} \sim R^{14d}$ の各々は水素であり、 R^1 および R^6 の各々は独立して、水素、ハロおよび任意置換アルキルからなる群から選択される。これらの化合物は、Yが NR^{12} またはOであるという付加的明細事項により定義されるさらなる実施形態である。さらに具体的な実施形態では、Yは NR^{12} であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、以下の：水素または任意置換アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルおよびアルキルアミノスルホニルからなる群から選択される。他のさらに具体的な実施形態では、YはOである。

【0081】

他の実施形態は図1に示された化合物により定義されるが、この場合、 X^1 が $(CR^{11}R^{11'})_2$ であるよう、mは2であって、 X^1 を定義し、それにより X^1 を $(CR^{11a}R^{11b})(CR^{11c}R^{11d})$ と定義し；このような化合物は、以下の構造を有

10

20

30

40

50

する：

【化 1 4】

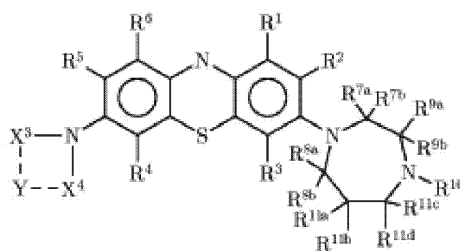


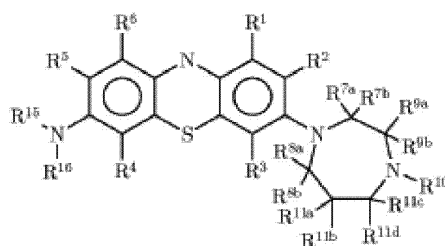
図 3

(式中、 $R^{11a} \sim R^{11d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、ヘテロアリアルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、ジヘテロアリアルアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)。

【0082】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の、そしてYが存在しない場合の化合物を包含するが、このような化合物は、以下の構造を有する：

【化 1 5】



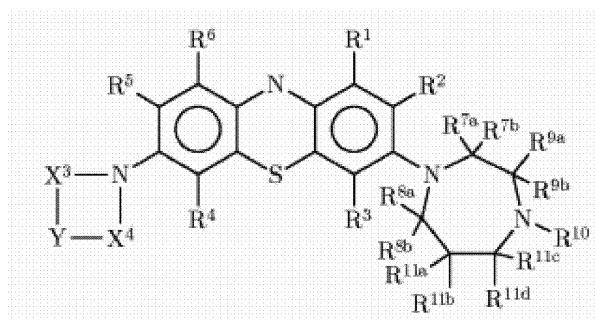
(式中、 $R^{11a} \sim R^{11d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオ

キシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、（シクロアルキルオキシ）カルボニルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、（シクロアルキル）アルキルオキシカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、（シクロアルキル）イミノアルキルおよび（シクロヘテロアルキル）イミノアルキルからなる群から選択される）。

【0083】

他の実施形態では、本発明の化合物は、上記の記述（図3）を有するが、しかしYが存在する場合の化合物であって；これらの化合物は、以下の構造を有する：

【化16】



（式中、 $R^{11a} \sim R^{11d}$ は、独立して、以下の：水素、ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、ならびに任意置換アルキル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、（シクロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、（シクロアルキル）アルキルカルボニル、（シクロヘテロアルキル）アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニル

アミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ジヘテロアラルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アラルキルカルボニルチオオキシ、カルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキルオキシ)カルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノアルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキルおよび(シクロヘテロアルキル)イミノアルキルからなる群から選択される)。

10

【0084】

別の態様では、本発明は、ウイルス疾患に苦しむ哺乳動物におけるこのような疾患を処置するための方法であって、このような哺乳動物に、治療的有効量の本明細書中に記載の化合物、すなわち、上記の図1に示した化合物を包含する化合物を投与することを包含する方法を提供する。さらに具体的な一実施形態では、ウイルス疾患は、以下の：細気管支炎、感冒、クループ、インフルエンザおよび肺炎からなる群から選択される呼吸器症候の病原学的構成成分である。例えば、インフルエンザは上記の最初の3つの症候を伴い；アデノウイルスは最初の2つと第三番目を伴い；そしてライノウイルスは最後の症候を伴うが、これらに限定されない。

20

【0085】

別の態様では、本発明は、ウイルス疾患に苦しむ哺乳動物におけるこのような疾患を処置するための方法および組成物であって、このような哺乳動物に、治療的有効量の本明細書中に記載の化合物を投与する方法および組成物を提供する。さらに特定の実施形態では、ウイルス疾患は、インフルエンザ(Flu)、アデノウイルス(ADV)、ヒトコロナウイルス(HCoV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、ライノウイルス(RHNV)、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、サル痘ウイルス(MPXV)、狂犬病ウイルス(RABV)、デング熱ウイルス(DENV)、東部ウマ脳炎ウイルス(EEEV)、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEEV)、西部ウマ脳炎ウイルス(WEEV)、西ナイルウイルス(WNV)、チクングニアウイルス(CKGV)、エボラウイルス(EOV)、マルブルクウイルス(MARV)である。特に、例示的化合物、ならびにこれらのウイルスに対するそれらの活性を付録で提示するが、これらに限定されない。

30

4. 3 本発明の化合物の合成

【0086】

本発明の化合物は、当業者に既知の技法および物質を用いて合成され得る。本発明の化合物のための出発物質は、標準技法ならびに市販の前駆体物質、例えばAldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), Lancaster Synthesis (Windham, N.H.), Aspin Chemicals, Ltd. (New Brunswick, N.J.), Ryan Scientific (Columbia, S.C.), Maybridge (Cornwall, England), Arcos (Pittsburgh, Pa.)およびTrans World Chemicals (Rockville, Md.)から入手可能なものを用いて獲得され得る。

40

【0087】

本発明の化合物を合成するために本明細書中に記載される手法は、保護および脱保護(例えば、アセタル基の生成および除去)の1つ以上のステップを包含し得る。さらに、以下に開示される合成手法は、種々の精製、例えばカラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー(「TLC」)、再結晶化、蒸留、高圧液

50

体クロマトグラフィー（「HPLC」）等を包含し得る。さらにまた、化学反応生成物の同定および定量のための化学業界で周知の種々の技法、例えばプロトンおよび炭素-13核磁気共鳴（ ^1H および ^{13}C NMR）、遠赤外線および紫外線分光分析（「IR」および「UV」）、X線結晶学、元素分析（「EA」）。HPLCおよび質量分光分析（「MS」）が、同様に同定、定量および精製のために用いられ得る。

【0088】

以下の模式図は具体的な出発物質および生成物を示すが、しかし、既知の方法および物質を、本明細書中の教示と組合せて用いて、多数の置換パターンがなされ得る、と当業者は理解する。

4. 4 ウイルス感染を処置するための処方物および方法

【0089】

本発明の化合物は、種々の方法で、例えば経腸、非経口および局所投与経路で、投与され得る。例えば、適切な投与方式としては、経口、皮下、経皮、経粘膜、イオン泳動、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻内、硬膜下、直腸、膣等が挙げられる。

【0090】

本発明の他の実施形態に従って、ここで記載される化合物を、製薬上許容可能な担体または賦形剤と一緒に含む組成物が提供される。適切な製薬上許容可能な賦形剤としては、加工処理剤および薬剤送達改質剤および増強剤、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖、二糖、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、低融点蠟、イオン交換樹脂等、ならびに任意の2つ以上のその組合せが挙げられる。他の適切な製薬上許容可能な賦形剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., New Jersey (1991)（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に記載されている。

【0091】

本発明の薬学的組成物は、投与の意図された方法に適した任意の形態、例えば溶液、懸濁液または乳濁液であり得る。液体担体は、典型的には、溶液、懸濁液および乳濁液を調製するのに用いられる。本発明の実施に用いるために意図される液体担体としては、例えば水、生理食塩水、製薬上許容可能な有機溶媒（単数または複数）、製薬上許容可能な油または脂肪等、ならびに2つ以上のその混合物が挙げられる。液体担体は、他の適切な製薬上許容可能な添加剤、例えば可溶化剤、乳化剤、栄養剤、緩衝剤、防腐剤、沈澱防止剤、濃化剤、粘度調節剤、安定化剤等を含むし得る。適切な有機溶媒としては、例えば一価アルコール、例えばエタノールおよび多価アルコール、例えばグリコールが挙げられる。適切な油としては、例えばダイズ油、ヤシ油、オリーブ油、紅花油、綿実油等が挙げられる。非経口投与のためには、担体は、油状エステル、例えばエチルオレエート、イソプロピルミリスレート等でもあり得る。本発明の組成物は、マイクロ粒子、マイクロカプセル、リポソーム封入物等、ならびに任意の2つ以上のその組合せの形態でもあり得る。

【0092】

本発明の化合物は、経口的に、非経口的に、舌下に、吸入噴霧により、直腸に、膣にまたは局所的に、慣用的非毒性製薬上許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを所望により含有する投与単位処方物中で、投与され得る。局所投与は、経皮パッチまたはイオン泳動装置のような経皮投与の使用も伴う。非経口的という用語は、本明細書中で用いる場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法を包含する。

【0093】

注射可能調製物、例えば滅菌注射可能水性または油性懸濁液は、適切な分散または湿潤剤および沈澱防止剤を用いて、既知の技術によって処方され得る。滅菌注射可能調製物は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液、例えば1, 3-プロパンジオール中の溶液でもあり得る。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌性不揮発性油は、溶媒または沈澱防止媒質として慣用的に用いられる。この目的のために

、任意の低刺激性不揮発性油、例えば合成モノまたはジグリセリドが用いられ得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸は、注射用物質の調製に有用であり得る。

【0094】

薬剤の直腸または腔投与のための坐薬は、薬剤を、常温で固体であるが、しかし直腸温度では液体であり、したがって直腸中で融解して、薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびポリエチレングリコールと混合することにより調製され得る。

【0095】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末および顆粒が挙げられる。このような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1つの不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトースまたはデンプンと混ぜ合わされ得る。このような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外の付加的物質、例えば滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムも含み得る。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。錠剤およびピルは、付加的に、腸溶コーティングを用いて調製され得る。

【0096】

経口投与のための液体剤形は、当該技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤、例えば水を含有する製薬上許容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを包含し得る。このような組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および沈澱防止剤、シクロデキストリン、ならびに甘味剤、風味剤および芳香剤も含み得る。

【0097】

本発明の化合物は、リポソームの形態でも投与され得る。当該技術分野で既知であるように、リポソームは一般的に、りん脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒質中に分散される一重または多重膜水和液晶により形成される。リポソームを形成し得る任意の非毒性の生理学的に許容可能な且つ代謝可能な脂質が、用いられ得る。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物のほかに、安定化剤、防腐剤、賦形剤等を含有し得る。好ましい脂質は、天然および合成の両方のりん脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを精製するための方法は、当該技術分野で既知である。

【0098】

本発明の化合物は単独の活性薬学的作用物質として投与され得るが、しかしそれらは本明細書中に記載されるような1つ以上の他の化合物と組合せて、あるいはADおよび関連疾患の処置または防止または両方に用いられる他の作用物質と組合せても用いられ得る。

【0099】

さらに、本発明の化合物は、単独で、あるいは上記のような組合せで、ADおよび関連疾患または障害を防止するかまたは処置するために他の用法と組合せて用いられ得る。このような他の処置用法としては、外科手術、ホルモン置換療法および食餌調節が挙げられるが、これらに限定されない。これらは、順次（例えば、外科手術または放射線後に本発明の化合物による処置）、あるいは組合せて（例えば、食餌レジメンのほかに）、実施され得る。

【0100】

付加的活性作用物質は、一般的に、当業者に周知の情報源に、例えばPHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR) 53rd Edition (1999)（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に示されるように、治療的量で、当業者に既知であるような治療的有効量で、用いられ得る。本発明の化合物および他の治療的活性作用物質は、推奨最大臨床的投与量で、またはより低い用量で投与され得る。本発明の組成物中の活性化合物の投与量レベルは、投与経路、疾患の重症度および患者の応答によって、所望の治療応答を得るために変更され得る。組合せは、別個の組成物として、または両作用物質を含有する単一剤形として投与され得る。組合せとして投与される場合、治療薬は、同時にまたは異なる時点で与えられる別個の組成物として処方され得るし、あるいは治療薬は、単一組成物として与えられる。

【0101】

さらに他の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物の量が疾患症候を少なくとも改善するために有効であるヒトまたは動物被験体におけるADまたは類似の障害を処置するかまたは防止するための方法を提供する。本発明の化合物の有効量は、一般的に、標準手段を用いて、当業者に既知の他の方法により、あるいはADに罹患した被験者における症候の防止または軽減を検出することにより、ADを検出可能的に調節するのに十分な任意の量を包含する。

【0102】

単一剤形を生成するために担体物質と組合され得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与方式によって変わる。しかしながら、任意の特定の患者に関する具体的な用量レベルは、種々の因子、例えば用いられる具体的化合物の活性、年齢、体重、全身健康状態、性別、食餌、投与回数、投与経路、排出速度、薬剤組合せ、ならびに治療を受けている特定疾患の重症度と理解される。所定の状況に関する予防的または治療的有效量は、ルーチンの実験により容易に確定され得るし、普通の臨床医の技術および判断の範囲内である。

10

【0103】

本発明の例示的目的に関して、予防的または治療的有效用量は、一般的に、約0.1 mg/kg/日～約100 mg/kg/日、好ましくは約1 mg/kg/日～約20 mg/kg/日、最も好ましくは約10 mg/kg/日～約100 mg/kg/日の本発明の化合物であって、これは、単一または多数回用量投与で投与され得る。

20

【実施例】

【0104】

5. 実施例

【0105】

本発明のある態様を例証し、本発明の実行において当業者を手助けするために、以下の実施例を提供する。これらの実施例は、如何なる点でも、あらゆるやり方において本発明の範囲を限定するものではない。

5.0.1 化合物の合成

【0106】

本発明の化合物は、当業者に既知の技法および物質を用いて合成され得る。本発明の化合物のための出発物質は、標準技法ならびに市販の前駆体物質、例えばAldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), Lancaster Synthesis (Windham, N.H.), Aspin Chemicals, Ltd. (New Brunswick, N.J.), Ryan Scientific (Columbia, S.C.), Maybridge (Cornwall, England), Arcos (Pittsburgh, Pa.)およびTrans World Chemicals (Rockville, Md.)から入手可能なものを用いて獲得され得る。

30

【0107】

本発明の化合物を合成するために本明細書中に記載される手法は、保護および脱保護（例えば、アセタル基の生成および除去）の1つ以上のステップを包含し得る。さらに、以下に開示される合成手法は、種々の精製、例えばカラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー（「TLC」）、再結晶化、蒸留、高圧液体クロマトグラフィー（「HPLC」）等を包含し得る。さらにまた、化学反応生成物の同定および定量のための化学業界で周知の種々の技法、例えばプロトンおよび炭素-13核磁気共鳴（ ^1H および ^{13}C NMR）、遠赤外線および紫外線分光分析（「IR」および「UV」）、X線結晶学、元素分析（「EA」）。HPLCおよび質量分光分析（「MS」）が、同様に同定、定量および精製のために用いられ得る。

40

【0108】

以下の模式図は具体的な出発物質および生成物を示すが、しかし、既知の方法および物質を、本明細書中の教示と組合せて用いて、多数の置換パターンがなされ得る、と当業者は理解する。

フェノチアジンコア

50

5. 0. 1. 1 ジー (2-トリルアミン)

【0109】

加熱ガラス器具を次に、アルゴン下で室温に冷却させた。Pd₂(dba)₃ (1. 39 g、1. 52 mmol、1. 0 mol%) または Pd(dba)₂ (1. 38 g、2. 4 mmol、1. 4 mol%)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (1. 09 g、3. 65 mmol、2. 4 mol%)、2-ブロモトルエン (40 mL、332. 1 mmol) または 2-クロロトルエン (39 mL、332. 1 mmol)、リチウムアミド (3. 47 g、151. 1 mmol、45 mol%)、ナトリウム-tert-ブトキシド (29. 5 g、297. 7 mmol、90 mol%) を付加し、次いで、トルエン (150 mL) を付加した。アルゴン下で、4. 5 時間〜一晚、80 °C で加熱し；室温に冷却させた。ジエチルエーテルで希釈し、次いで、セライトのパッドを通して濾過した。その結果生じた濾液を真空濃縮した。精製せずに次の反応に用いた。代替的には、その結果生じる残渣を、ヘキサン中の Isco カラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色味を帯びた白色結晶として生成物を得た (23. 4 g、118. 6 mmol、収率 72%)。代替的には、精製のために、熱イソプロパノールまたはアセトン/イソプロパノールからの残渣の反復結晶化を実施して、生成物を得る。別の代替的精製に関しては、残渣をジクロロメタン中に溶解し、シリカプラグを通して、ヘキサンですすぎ、その後、約 1% ジクロロメタンを含有するヘキサンですすいだ。濾液を収集し、それらを濃縮して、黄色〜白色固体を生成物として得た。

10

5. 0. 1. 2 1, 9-ジメチル-10H-フェノチアジン

20

【0110】

三つ首 100 mL 丸底フラスコ中に、ジ (2-トリル) アミン (11. 7 g、59. 3 mmol) を入れた。元素イオウ (3. 9 g、121. 65 mmol、2 当量)、粉碎ヨウ素 (0. 44 g、1. 73 mmol、3 mol%)、次に o-ジクロロベンゼン (22 mL) を付加した。希釈漂白剤溶液に出口を付け加えて (硫化水素放出のため)、次いで、アルゴン下に置いた。180 °C で 4 時間、還流した。減圧下で溶媒を除去する。2% 酢酸エチル/98% ヘキサンを用いて、Isco カラムクロマトグラフィーで精製した。白色結晶として生成物を得た (2 g、8. 8 mmol、収率 15%)。代替的には、ジ (2-トリル) アミン (前記反応から精製されるかまたは不純である；8. 9525 g、45. 3 mmol) を丸底フラスコ中に入れる。元素イオウ (2. 98 g、92. 9 mmol、2 当量) を、次に粉碎ヨウ素 (3. 28 g、12. 9 mmol、28% mol) を付加した。希釈漂白剤溶液に出口を付け加えて (硫化水素のため)、次いで、アルゴン下に置いた。210 °C で 30 分間、または出発物質が LC/MS により認められなくなるまで、攪拌した。反応を約 60 °C に冷まして、次に、抽出のためにヘキサンを付加した。生成物が残渣中にもはや認められなくなるまで、反応の熱ヘキサン抽出 (少なくとも一晚；各抽出に関して最低 30 分間) を反復する (約 4 回)。ヘキサン抽出物を併合し、真空濃縮する。その結果生じる残渣を、反復熱ヘキサン/エタノールまたはイソプロパノール結晶化、熱アセトン/イソプロパノール結晶化 (または粉碎)、あるいは 2% 酢酸エチル/98% ヘキサンを用いた Isco カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色結晶として得た (2. 92 g、12. 8 mmol、収率 28%)。

30

40

5. 0. 1. 3 1, 9-ジメトキシ-10H-フェノチアジン

【0111】

上記と同じ手順。しかし最初のステップにおいて 2-ブロモトルエンまたは 2-クロロトルエンの代わりに 2-クロロアニソールを用いた。

5. 0. 1. 4 1-イソプロピル-9-メチル-10H-フェノチアジン

【0112】

上記実施例と同一の手順。しかし最初のステップにおいて、前記 2-ブロモトルエンまたは前記 2-クロロトルエンの代わりに 2-ブロモクメンおよび 2-ブロモトルエンを用いた。

5. 0. 1. 5 1-シアノ-10H-フェノチアジン

50

【0113】

10 mLのDMF中の2-アミノベンゼンチオール（2.1 mL、2.46 g、20 mmol）、2,3-ジフルオロベンゾニトリル（1.9 mL、2.83 g、20 mmol）および水素化ナトリウム（1.09 g、27.3 mmol）から出発して、文献中に記載されたような1-シアノフェノチアジンを調製した。ジクロロメタン-エタノールから結晶化後、1-シアノフェノチアジンを暗黄色粉末として得た（1.342 g、6 mmol、収率30%）。

5.0.1.6 1-(1H-テトラゾール-5-イル)-10H-フェノチアジン

【0114】

120℃で一晩、DMF（10 mL）中の1-シアノフェノチアジン（200 mg、0.891 mmol）、アジ化ナトリウム（308 mg、4.74 mmol、5.3当量）を、次いで塩化アンモニウム（254 mg、4.75 mmol、5.3当量）から出発して、文献中に記載されたような1-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェノチアジンを調製した。綿毛状白色または黄色沈殿物が出現しなくなるまで、希釈水性リン酸（pH 1）を付加した。中性になるまで脱イオン水ですすぎ、次いで、その結果生じた黄色沈殿物を真空下で一晩乾燥して、生成物を得た（162.8 mg、0.609 mmol、収率68%）。さらに精製せずに、次の反応に用いた。

5.0.1.7 4-カルボキシ-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウムテトラヨウ素水和物

【0115】

上記と同じ手順。しかし1,9-ジメチルフェノチアジンの代わりに1,9-ジメチルフェノチアジン-4-カルボン酸を用いた。

活性化フェノチアジン

5.0.1.8 3,7-ジブロモ-1,9-ジメチル-10H-フェノチアジン

【0116】

酢酸（4 mL）中のジメチルフェノチアジン（フェノチアジンの代わり）（1.008 g、4.4 mmol）、酢酸（36 mL）および臭素（0.57 mL、1.77 g、11.1 mmol、2.5当量）から出発して、文献中に記載されたように臭化を実施した。亜硫酸ナトリウム（1.12 g、8.9 mmol、2当量）を、次いで20分後に脱イオン水（1 mL）を用いて文献中に記載されたように検査を実施した。50 mLの脱イオン水中に水酸化カリウム（680 mg、12.11 mmol、2.75当量）を溶解して、氷で容積を100 mLまでにした。上記反応混合物を付加すると、灰色沈殿物が生じたので、2時間～一晩攪拌した。灰色沈殿物を濾し取り、さらに多くの脱イオン水ですすいで、次に、真空下で一晩乾燥して、生成物を暗灰色固体として得て、さらに精製しなかった（1.6 g、4.15 mmol、収率94%）。

5.0.1.9 3,7-ジブロモ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-10H-フェノチアジン

【0117】

上記と同じ手順。しかし1,9-ジメチルフェノチアジンの代わりに1-(1H-テトラゾール-5-イル)-10H-フェノチアジンを用いた。

5.0.1.10 tert-ブチル3,7-ジブロモ-1,9-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート

【0118】

文献に記載されたとおりに実施した。代替的には、粉碎DMAP（316 mg、2.59 mmol）を、その後、アセトニトリル（8 mL）を、3,7-ジブロモ-1,9-ジメチル-10H-フェノチアジン（1.6 g、4.15 mmol）に付加した。懸濁液を85℃に加熱し、次いで粉碎Boc20（1.9 g、8.5 mmol、2当量）を付加して、アセトニトリル（2 mL）中に溶解した。一晩還流した。沈殿物を濾し取り、ジクロロメタン中に溶解して、希釈2Nリン酸（pH=2）で1回、次に中性になるまで脱イオン水（4×）で抽出した。同時に、水を残りの濾液に付加して、一連の同一抽出を反復し

10

20

30

40

50

た。代替的には、濾液から真空下で溶媒を除去し、その結果生じた残渣に関して一連の上記抽出を実施した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥し、次いで、真空下で溶媒を除去する。アセトン中に溶解し、次いで、沈殿物が現れるまでイソプロパノールを付加する。代替的には、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物を、藤色または薄緑色沈殿物として得た（1.25 g、2.58 mmol、収率62%）。

5.0.1.11 tert-ブチル 3, 7-ジブロモ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート

【0119】

上記と同じ手順であるが、しかし、3, 7-ジブロモ-1, 9-ジメチル-10H-フェノチアジンの代わりに3, 7-ジブロモ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-10H-フェノチアジンを用いた。

スルホニルピペラジニルフェノチアジン

5.0.1.12 1-(イソプロピルスルホニル)ピペラジンのHCl塩

【0120】

0℃～-10℃で、Boc-ピペラジン（7.3541 g、38.695 mmol）を、脱プロトン化のためにジクロロエタン（DCE）中で、DIPEA（12.58 mL、71.86 mmol）と混合した。プロパン-2-スルホニルクロリド（5 mL、42.3 mmol）をDCE（40 mL）と混合し、氷冷ピペラジン混合物に滴下した。付加が一旦完了したら、氷浴を除去し、室温で攪拌して、TLCおよびLC/MSにより反応を検査した。反応が一旦完了したら、酢酸エチルを付加し、その結果生じた白色結晶（DIPEA-HCl塩）を濾し取った。残りの酢酸エチル溶液を取って、1M HCl水溶液で（1回）、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液で（1回）、次いでブラインで中性になるまで（2回）、抽出した。その結果生じた酢酸エチル層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、溶媒を除去した。一晚真空乾燥して、Boc-保護化スルホニルピペラジンを橙白色固体として得た（10.4 g、35.57 mmol、収率92%）。さらに精製せずに、上記のBoc-保護化スルホニルピペラジン（10.4 g、35.57 mmol）をDCE（40 mL）に付加した後、等容積のジオキサン（40 mL）中4Mを付加した。一晚攪拌した。TLCおよびLC/MSにより反応が一旦完了したようであれば、その結果生じた沈殿物を濾し取り、それが低酸性になるまで、冷ジクロロメタンですすいだ。真空下で一晚乾燥して、生成物をオフホワイト色沈殿物として得た（HCl塩として。7.85 g、34.32 mmol、収率96%）。さらに精製せずにその後の反応に用いた。

5.0.1.13 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)ピペラジンのHCl塩

【0121】

上記と同じ手順であるが、しかし、プロパン-2-スルホニルクロリドの代わりに2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニルクロリドを用いた。

メチレンブルーの誘導体

5.0.1.14 1, 9-ジメトキシ-3, 7-ビス（4-メチルピペラジン-1-イル）フェノチアジン-5-イウム臭化物

【0122】

3, 7-ジブロモ-1, 9-ジメトキシフェノチアジン-5-イウム臭化物（750 mg、1.54 mmol）、N-メチルピペラジン（0.848 mL、7.7 mmol）およびクロロホルム（35 mL）を用いて出発して、文献に記載されたように反応を実施した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、生成物を暗青色残渣（35 mg、0.65 mmol、収率4%）として得た。

5.0.1.15 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェノチアジン-5-イウム臭化物および3, 7-ビス（4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル）-2-メトキシフェノチアジン-5-イウム臭化物：

【0123】

10

20

30

40

50

上記と同じ手順であるが、しかし、3, 7-ジブロモ-1, 9-ジメトキシフェノチアジン-5-イウム 臭化物の代わりに3, 7-ジブロモ-2-ジメトキシフェノチアジン-5-イウム臭化物を、そしてN-メチルピペラジンの代わりにジエチルアミンおよびN-Boc-ピペラジンを同時に用いた。

5. 0. 1. 16 3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウムヨウ化物および1, 9-ジメチル-3, 7-ビス(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウムヨウ化物
【0124】

クロロホルム(0. 95 mL)中のジメチルフェノチアジニウム塩(3. 18 g、4. 22 mmol)およびN-メチルピペラジン(0. 95 mL、8. 63 mmol)で出発して、文献に記載されたとおりに反応を実施した。LC/MSおよびTLCにより、反応進行をモニタリングした。一旦新規に生成された沈澱を濾し取るか、または溶媒を真空除去したら、その結果生じたヨウ化物塩を、エーテルまたはヘキサンとともに一晚攪拌して、余分量のアミンを除去し、次いで再濾過した。真空下でポンプダウン後、暗色沈澱を中間体として得た。さらに精製せずに、記載どおりに、ジメチルアミン(THF中2 M; 2. 11 mL、4. 22 mmol)およびメタノール(115 mL)を用いて第二級アミン付加を実施した。代替的には、メタノールの代わりに溶媒としてアセトニトリルを用いて、アミンの付加を溶媒の付加に替えた。LC/MSおよびTLCにより、進行をモニタリングした。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを用いて、不斉生成物を青色固体として得て(1. 04 g、2. 10 mmol、収率50%)、整齊ジピペラジンを副産物として得た。

5. 0. 1. 17 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウムヨウ化物、3, 7-ビス(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウムヨウ化物および3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム 2, 2, 2-トリフルオロアセテート
【0125】

上記と同様に反応を実施したが、しかし、第一ステップでtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに、そして第二ステップのためにジメチルアミン(THF中2 M)を、より多くの極性溶媒中で用いた。不斉付加物の一部(37 mg、0. 063 mmol)をジクロロメタン(1~1. 5 mL)中に溶解した。TFA(0. 5~1 mL、13. 5 mmolまで)を付加した。24時間~72時間、攪拌した。真空下で溶媒を除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を暗青緑色残渣として得た(10 mg、0. 021 mmol; 収率34%)。

5. 0. 1. 18 3-(ブチル(メチル)アミノ)-7-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウムヨウ化物および3, 7-ビス[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウムヨウ化物
【0126】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップで、1-(2-メトキシエチル)-ピペラジン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに、そして第二ステップのためにおよびN-メチルブタン-1-アミン(ジメチルアミンの代わりに)を、より多くの極性溶媒中で用いた。

5. 0. 1. 19 3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウムヨウ化物
【0127】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップで、1-(シクロプロピルスルホニル)-ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代

10

20

30

40

50

わりに)を、クロロホルムとともに用いた。

5. 0. 1. 20 3-(ジメチルアミノ)-7-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物
【0128】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップで、1-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに用いた。生成物が反応から析出する。

5. 0. 1. 21 3-(アゼチジン-1-イル)-7-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0129】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップで1-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに、そして第二ステップのためにアゼチジン塩酸塩を余分量のトリエチルアミン(ジメチルアミンの代わりに)を、より多くの極性溶媒中で用いた。

5. 0. 1. 22 3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0130】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップで、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに用いた。

5. 0. 1. 23 1, 9-ジメチル-3-(ピロリジン-1-イル)-7-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物:

【0131】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップで1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに、そして第二ステップのためにピロリジン(ジメチルアミン)を、より多くの極性溶媒中で用いた。

5. 0. 1. 24 1, 9-ジメチル-3-モルホリノ-7-(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0132】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップでピペラジン-1-スルホンアミド塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに、そして第二ステップのためにモルホリン(ジメチルアミンの代わりに)を、より多くの極性溶媒(50:50 メタノール:アセトニトリル)中で用いた。

5. 0. 1. 25 1, 9-ジメチル-3, 7-ビス(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物、3-((2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物および3-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0133】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップでピペラジン-1-スルホンアミド塩酸塩および余分量のトリエチルアミン(N-メチルピペラジンの代わりに)をクロロホルムとともに、そして第二ステップで2, 6-ジメチルモルホリン(シスおよびトランス異性体)をジメチルアミンの代わりに、より多くの極性溶媒(50:50 メタノール:アセトニトリル)中で用いた。整齊ジピペラジン付加物が析出した。分取TLCプレートにより、不斉付加物を単離した。

10

20

30

40

50

5. 0. 1. 26 3, 7-ジ (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0134】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップでtert-ブチル1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (N-メチルピペラジンの代わりに) をクロロホルムとともに、そして第二ステップのためにより多くのtert-ブチル1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (ジメチルアミンの代わりに) を、より多くの極性溶媒中で用いた。単離Boc保護化付加物をジクロロメタン中に溶解した。2%塩酸を付加した。TLCおよびLC/MSにより完了するまで、攪拌した。真空中で溶媒を除去した。生成物を暗青色残渣として得た。

10

5. 0. 1. 27 4-カルボキシ-3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジメチル-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物:

【0135】

上記と同様に反応を実施したが、しかしジメチルフェノチアジニウム塩の代わりに4-カルボキシ-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム塩を用いた。

5. 0. 1. 28 4-カルボキシ-7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジメチル-3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物:

【0136】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一ステップでジメチルアミン (THF中2M) をクロロホルム (N-メチルピペラジンの代わりに) とともに付加し、そして第二ステップのためにN-メチルピペラジン (ジメチルアミンの代わりに) を、より多くの極性溶媒中で、付加した。

20

5. 0. 1. 29 3- (4- (シクロプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1-イソプロピル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物:

【0137】

上記と同様に反応を実施したが、しかし1-イソプロピル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム塩をジメチルフェノチアジニウム塩の代わりに用いた。

5. 0. 1. 30 3-アミノ-7- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) -1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

30

【0138】

クロロホルム (5 mL) 中のジメチルフェノチアジニウム塩 (0. 1017 g、0. 135 mmol) およびN-イソプロピルピペラジン (0. 039 mL、0. 267 mmol) を用いて出発して、文献に記載されたとおりに反応を実施した。LC/MSおよびTLCにより、反応進行をモニタリングした。一旦新規に生成された沈澱を濾し取るか、または溶媒を真空除去したら、その結果生じたヨウ化物塩を、エーテルまたはヘキサンとともに一晚攪拌して、余分量のアミンを除去し、次いで再濾過した。さらに精製せずに、ジオキサンを中間体 (2 mL) に付加し、その後、等容積の8N KOHを、次いで数滴以上の脱イオン水を付加した。反応を70℃に加熱して、TLCによりモニタリングした場合に中間体が消費されるまで、1. 5時間攪拌した。底部水性層を除去し、次いで、残りの有機溶媒を真空除去した。ジクロロメタン中に溶解し、中性になるまで脱イオン水で抽出した。一層だけが存在する場合、溶媒を真空中で除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、この副産物を暗青紫色固体として得た (4 mg、0. 008 mmol、収率3%)。

40

5. 0. 1. 31 3-アミノ-1, 9-ジメチル-7- (4- (メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物:

【0139】

上記と同様に反応を実施したが、しかし1- (メチルスルホニル) ピペラジン (N-イソプロピルピペラジンの代わりに) を用いた。

5. 0. 1. 32 3-アミノ-1, 9-ジメチル1-7- (4- (トリイルフルオロ

50

イルメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物
:

【0140】

上記と同様に反応を実施したが、しかし1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル) ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン (N-イソプロピルピペラジン) を用いた。

5. 0. 1. 33 3-アミノ-7-(4-(イソプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0141】

上記と同様に反応を実施したが、しかし1-(イソプロピルスルホニル) ピペラジン塩酸塩および余分量のトリエチルアミン (N-イソプロピルピペラジン) を用いた。

5. 0. 1. 34 tert-ブチル3-(ビス(2-メトキシエチル) アミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル)-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレートおよびtert-ブチル-1, 9-ジメチル-3, 7-ビス(4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル)-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート:

【0142】

文献に記載されたとおりに反応を実施したが、但し、第一アミノ化のためにtert-ブチル3, 7-ジブromo-1, 9-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート(フェノチアジン誘導体の代わりに; 350 mg, 0. 722 mmol)、1-(メチルスルホニル) ピペラジン(フェノチアジンの代わりに; 118. 6 mg, 0. 722 mmol) を、第二アミノ化のためにビス(2-メトキシエチル) アミン(フェノチアジンの代わりに; 0. 106 mL, 0. 724 mmol) を、炭酸セシウム(ナトリウムtert-ブトキシドの代わりに; 823 mg, 2. 5 mmol)、リガンドとしてのBINAP(トリ-tert-ブチルホスフィンの代わりに; 19 mg, 0. 0305 mmol) を、トルエンまたはm-キシレン(o-キシレンの代わりに; 5 mL) 中で90℃~100℃で2時間(第一アミノ化中)、およびm-キシレン(o-キシレンの代わりに; 5 mL) 中で(第二アミノ化) 用いた。第一アミノ化後に、精製および単離をしてまたはせずに、第二アミノ化を実施した。TLCおよびLC/MSにより、反応の進行をモニタリングした。最終生成物(単数または複数) を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。不斉付加物を主生成物として得て(139 mg, 0. 224 mmol、収率31%)、そして整齊ジピペラジン付加物を少量副産物として得た(83 mg, 0. 127 mmol、収率18%)。

5. 0. 1. 35 tert-ブチル3-(ビス(2-メトキシエチル) アミノ)-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレートおよびtert-ブチル3, 7-ビス(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート:

【0143】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一アミノ化のためにN-イソプロピルピペラジン(1-(メチルスルホニル) ピペラジンの代わりに) を用いた。

5. 0. 1. 36 3-(ジエチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 臭化物および3-(ジエチルアミノ)-1, 9-ジメチル-7-(ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 臭化物:

【0144】

上記と同様にアミノ化を実施したが、しかし第二アミノ化のためにジエチルアミン(ビス(2-メトキシエチル) アミンの代わりに) を用いた。Boc保護基を除去するために、その結果生じる不斉付加物(105. 3 mg, 0. 225 mmol) をジクロロメタン(1. 5 mL) 中に入れて、その後、等容積の48% HBr水溶液(1. 5 mL) を入れ

10

20

30

40

50

た。TLCおよびLC/MSにより、モニタリングした。溶媒を真空下で除去した。クロロホルム：メタノール（3：1）またはジクロロメタン中に溶解し、次いで、中性になるまで脱イオン水で抽出した。第一水性層を、クロロホルム：メタノール（3：1）で抽出した。その結果生じる有機層を併合し、中性になるまで脱イオン水で抽出して、次に、その結果生じる有機溶媒を再び真空下で除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物を青色固体として（26.4 mg、0.048 mmol、収率22%）そしてピペラジン上にスルホニル基を有さない付加物を青色固体副産物として（3.0 mg、0.006 mmol、収率3%）得た。

5.0.1.37 3-（ジエチルアミノ）-7-（4-イソプロピルピペラジン-1-イル）-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物および3,7-ビス（4-イソプロピルピペラジン-1-イル）-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

10

【0145】

上記と同様に反応を実施したが、しかし第一アミノ化のために、N-イソプロピルピペラジン（1-（メチルスルホニル）ピペラジンの代わりに）を用いた。予期された不斉付加物および整齊ジピペラジン副産物を、ほぼ等しい割合で得た。Boc除去を、両付加物で実施した。

5.0.1.38 3-（ジエチルアミノ）-7-（4-イソプロピルピペラジン-1-イル）-1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセテートおよび3,7-ビス（4-イソプロピルピペラジン-1-イル）-1,9-ジメチルフェニチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセテート：

20

【0146】

上記と同様に反応を実施したが、しかしトリフルオロ酢酸（TFA）（48% HBr水溶液の代わりに）を用いた。予期された不斉付加物および整齊ジピペラジン副産物の両方を、ほぼ等しい割合で得た。

5.0.1.39 1-tert-ブチル-3,7-ジ（1,4-ジアゼパン-1-イル）-9-（1H-テトラゾール-5-イル）フェノチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセテート

【0147】

上記と同様に反応を実施したが、しかし両アミノ化ステップのためにtert-ブチル-3,7-ジブromo-1-（1H-テトラゾール-5-イル）-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート（tert-ブチル3,7-ジブromo-1,9-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレートの代わりに）、tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを、Boc保護基の除去のためにTFA（48% HBr水溶液の代わりに）を用いた。予期された生成物は得られなかったが、しかしt-ブチル化付加物を単離した。

30

5.0.1.40 フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0148】

この化合物を、B. Wilson et. al, Tetrahedron 64 (2008), 3429-3436による手順に従って調製した。無水クロロホルム（22 mL）中の10Hフェノチアジンの溶液に、5℃で、付加的漏斗を載せて、CHCl₃（55 mL）中のヨウ素（2.4 g、9.40 mmol）の溶液を1時間掛けて付加した。その結果生じた暗色溶液を、5℃でさらに1時間攪拌し、TLCによりモニタリングした。出発物質の消失後に、冷却浴を取外して、固体沈殿物を濾過し、クロロホルムで数回洗浄し、乾燥して、極度に暗色の固体を得た。

40

5.0.1.41 3,7-ジブromoフェノチアジン-5-イウム 臭化物

【0149】

市販のフェノチアジン（2.00 g、10.00 mmol）をAcOH（120 mL）中に溶解して、AcOH（100 mL、10% v/v、195 mmol）中のBr₂（10.0 mL）の溶液を、1.0分間激しく攪拌しながら一度に全部付加した。この溶液に、400 mLのH₂Oを付加し、赤色沈殿物を濾過して、Et₂Oで洗浄し、真空乾燥し

50

て、4.09 gの暗色固体を収率94%で得た。

5.0.1.42 1-クロロフェノチアジン

【0150】

この化合物を、A. R. Katritzky et al., Synthesis, 1988, 215-217による手順に従って調製した。無水THF (200 mL) 中の、 -78°C に冷却したフェノチアジン (10.0 g、50.18 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (24.1 mL、60.2 mmol、ヘキサン中2.5 M) の溶液を滴下した。混合物を、黄色沈殿が生成されるまで攪拌し、次いで、透明黄色溶液が生じるまで室温に温めた。その溶液を再び -78°C に冷却して、 CO_2 ガスを混合物全体に通して5分間発泡させた。その結果生じた溶液を室温に温めて、溶媒を蒸発させて、残渣を得た。残渣を再び無水THF (200 mL) 中に溶解して、 -78°C に冷却した後、*t*-BuLi (50 mL、85 mmol、ペンタン中1.7 M) を滴下した。その結果生じた混合物を -20°C に温めて、この温度で2時間攪拌した。反応混合物を再び -78°C に冷却して、THF (50 mL) 中のヘキサクロロエタン (100 mmol) を滴下した。混合物をこの温度で1時間攪拌し、次いで、 -20°C に温めて、2時間攪拌した。反応混合物を氷冷1N HClでクエンチして、EtOAcで抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過して、蒸発させて、残渣を得た。その残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ベージュ色の固体を得た。

10

5.0.1.43 1-クロロフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0151】

1-クロロフェノチアジン (664 mg、2.84 mmol) を CHCl_3 (50 mL) 中に溶解し、 5°C に冷却した。その溶液を、 CHCl_3 (10 mL) 中に溶解された I_2 (2.16 g、8.51 mmol) の溶液が滴下されたら、攪拌した。混合物を 5°C で一晩攪拌して、室温に温めた。溶媒を蒸発させて乾燥した。残渣を Et_2O 中で攪拌し、濾し取り、濾液が無色になるまで Et_2O で洗浄した。暗色固体を真空下で乾燥し、精製せずに用いた。

20

5.0.1.44 1-エチルフェノチアジン

【0152】

この化合物を、A. R. Katritzky et al., Synthesis, 1988, 215-217による手順に従って調製した。無水THF (200 mL) 中の、 -78°C に冷却したフェノチアジン (10.0 g、50.18 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (24.1 mL、60.2 mmol、ヘキサン中2.5 M) の溶液を滴下した。混合物を、黄色沈殿が生成されるまで攪拌し、次いで、透明黄色溶液が生じるまで室温に温めた。その溶液を再び -78°C に冷却して、 CO_2 ガスを混合物全体に通して5分間発泡させた。その結果生じた溶液を室温に温めて、溶媒を蒸発させて、残渣を得た。残渣を再び無水THF (200 mL) 中に溶解して、 -78°C に冷却した後、*t*-BuLi (50 mL、85 mmol、ペンタン中1.7 M) を滴下した。その結果生じた混合物を -20°C に温めて、この温度で2時間攪拌した。反応混合物を再び -78°C に冷却して、THF (50 mL) 中のヨウ化エチル (100.0 mmol) を滴下した。混合物をこの温度で1時間攪拌し、次いで、 -20°C に温めて、2時間攪拌した。反応混合物を氷冷1N HClでクエンチして、EtOAcで抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過して、蒸発させて、残渣を得た。その残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

30

40

5.0.1.45 1-エチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0153】

1-エチルフェノチアジン (664 mg、2.84 mmol) を CHCl_3 (50 mL) 中に溶解し、 5°C に冷却した。その溶液を、 CHCl_3 (10 mL) 中に溶解された I_2 (2.16 g、8.51 mmol) の溶液が滴下されたら、攪拌した。混合物を 5°C で一晩攪拌して、室温に温めた。溶媒を蒸発させて乾燥した。残渣を Et_2O 中で攪拌し、濾し取り、濾液が無色になるまで Et_2O で洗浄した。暗色固体を真空下で乾燥し、精製

50

せずに用いた。

5. 0. 1. 46 2- (トリフルオロメチル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0154】

市販の2-トリフルオロメチルフェノチアジン (1. 14 g、4. 28 mmol) を CHCl_3 (20 mL) 中に溶解し、 CHCl_3 (120 mL) 中の I_2 (3. 25 g、12. 84 mmol) の溶液を付加した。出発物質が消費されるまで (TLCによる)、混合物を $55^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ に温めた。反応混合物を室温に冷却させて、溶媒を蒸発させた。残渣を Et_2O 中で攪拌し、濾し取り、濾液が無色になるまで Et_2O で洗浄した。中間体を、さらに精製せずに用いた。

10

5. 0. 1. 47 3, 7-ジブロモ-10H-フェノチアジン

【0155】

フェノチアジン (5. 0 g、25 mmol) を、200 mL の氷酢酸中に懸濁した。次に、200 mL の氷酢酸中の 3. 3 mL の Br_2 (0. 63 mol) を反応混合物に徐々に付加して、室温で6時間攪拌した。反応を氷浴で冷却させて、6. 30 g (50 mmol) の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を反応混合物に付加した。少量の水 (3. 0 mL) を付加することにより、深黄色が3時間以内に生じた。水 (1. 0 L) 中に溶解した 4. 10 g (62 mmol) の KOH の溶液の付加後、緑色がかった固体を生じ、これを少量の冷2-プロパノールで洗浄した。固体を2-プロパノールで再結晶化して、7. 90 g (88%) を緑色粉末として得た。

20

5. 0. 1. 48 3, 7-ジブロモ-1, 9-ジクロロ-10H-フェノチアジン

【0156】

3, 7-ジブロモフェノチアジン (6. 25 g、17. 5 mmol) を CHCl_3 (200 mL) 中に溶解し、 SO_2Cl_2 (3. 13 mL、38. 5 mmol) を15分掛けて滴下した。暗色混合物を、室温で26時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、固体を CHCl_3 で洗浄した。固体を収集し、 Et_2O 中で攪拌し、その結果生じた緑色固体を濾し取り、真空乾燥して、定量的収率の所望の生成物を得た。

5. 0. 1. 49 tert-ブチル-3, 7-ジブロモ-1, 9-ジクロロ-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート

【0157】

3, 7-ジブロモ-1, 9-ジクロロ-10H-フェノチアジン (10. 00 g、23. 47 mmol) を CH_3CN (200 mL) 中に懸濁し、 DMAP (2. 87 g、23. 47 mmol) を付加した。混合物を還流加熱 (ほぼ 85°C) して、 CH_3CN (50 mL) 中に溶解した Boc_2O (15. 16 g、70. 41 mmol) を1時間掛けて滴下した。反応混合物は均質になり、褐色に変わった。反応を室温に冷却させて、溶媒を蒸発させた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、収率95%を得た。

30

5. 0. 1. 50 ジーオルト-トリルアミン

【0158】

丸底フラスコを加熱し、次いで、アルゴン下で室温に冷却させた。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1. 39 g、1. 52 mmol、1. 0 mol%) または $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1. 38 g、2. 4 mmol、1. 4 mol%)、2- (ジーtert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (1. 09 g、3. 65 mmol、2. 4 mol%)、2-プロモトルエン (40 mL、332. 1 mmol) または2-クロロトルエン (39 mL、332. 1 mmol)、リチウムアミド (3. 47 g、151. 1 mmol、45 mol%)、ナトリウムtert-ブトキシド (29. 5 g、297. 7 mmol、90 mol%) を、次にトルエン (150 mL) を付加した。アルゴン下で、 80°C で一晩、加熱した。放置して室温に下げた。ジエチルエーテルで希釈し、次いでセライトのパッドを通して濾過した。その結果生じた濾液を真空濃縮した。精製せずに、次の反応に用いた。その結果生じた残渣を、ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を、黄色味を帯びた白色結

40

50

晶として得た (23.4 g、118.6 mmol、収率72%)。

5.0.1.51 1,9-ジメチル-1OH-フェノチアジン

【0159】

ジ(2-トリル)アミン(11.7 g、59.3 mmol)を三つ首100 mL丸底フラスコ中に入れて、元素イオウ(3.9 g、121.65 mmol、2当量)、粉碎ヨウ素(0.44 g、1.73 mmol、3 mole%)を、次にo-ジクロロベンゼン(22 mL)を付加した。希釈漂白剤溶液に出口を加えて(硫化水素発生のため)、次いでアルゴン下に置いた。180℃で4時間、還流した。減圧下で溶媒を除去した。2%酢酸エチル/98%ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物を白色結晶として得た(2 g、8.8 mmol、収率15%)。(代替的には、ジ(2-トリル)アミン(精製されたものまたは前記反応からの不純アミン; 8.9525 g、45.3 mmol)を、丸底フラスコ中に入れた。元素イオウ(2.98 g、92.9 mmol、2当量)を付加し、次いで、破碎ヨウ素(3.28 g、12.9 mmol、28 mole%)を付加した。希釈漂白剤溶液に出口を加えて(硫化水素のため)、次いで、アルゴン下に置いた。210℃で30分間または出発物質がLC/MSにより存在しなくなるまで、撹拌した。反応を約60℃に冷却させて、次に、抽出のためにヘキサンを付加した。生成物が残渣中にもはや観察されなくなるまで、反応の熱ヘキサン抽出(少なくとも一晚; 各抽出のためには最低30分)を反復した(約4回)。ヘキサン抽出物を併合し、真空濃縮した。その結果生じた残渣を、反復熱アセトン/イソプロパノール結晶化(または粉碎)、あるいは2%酢酸エチル/98%ヘキサンを用いたISCOカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色結晶として得た(2.92 g、12.8 mmol、収率28%)。)

10

20

5.0.1.52 1,9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム

【0160】

1,9-ジメチルフェノチアジン(4.203 g、18.49 mmol)を、130 mLのクロロホルム中に溶解し、520 mLのクロロホルム中の粉碎ヨウ素(14.1 g、55.55 mmol、3当量)を1.5~2時間に亘って付加した。1~4時間、撹拌した。一旦新規に生成された沈澱を濾し取るか、または溶媒を真空除去したら、その結果生じたヨウ化物塩を、エーテルまたはヘキサンとともに撹拌して(時として一晚)、余分量のヨウ素を除去し、次いで再濾過した。真空下でポンプダウン後、褐色沈澱を生成物として得た(12.6 g)。

30

5.0.1.53 N-(2-エチルフェニル)アセトアミド

【0161】

無水ピリジン(90 mL)中の市販のエチルアニリン(20.3 g、167.5 mmol、1当量)の撹拌溶液に、0℃でアルゴン下で、無水酢酸(32 mL、335.04 mmol、2当量)を付加した。付加後、その結果生じた溶液を室温に温めながら一晚撹拌した。反応溶液を冷却し(0℃)、pHを10% HClで4~5に調整して、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出した。併合有機物をブラインで洗浄し、乾燥して(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。

5.0.1.54 N,N-ビス(2-エチルフェニル)アセトアミド

40

【0162】

1-ブロモ-2-エチルベンゼン中のN-(2-エチルフェニル)アセトアミド(7.35 g、45.03 mmol)、無水 K_2CO_3 (6.22 g、45.03 mmol)、臭化銅(I)(452.2 mg、3.15 mmol)の混合物を撹拌し、アルゴン下で48時間、200℃に加熱した。冷却後、反応混合物を氷-H₂O中に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出して、併合有機物をブラインで洗浄し、無水 K_2CO_3 上で乾燥して、濾過し、濃縮乾燥した。得られた粗製物を、酢酸エチル-ヘキサン抗倍を用いてISCO機で精製して、N,N-ビス(2-エチルフェニル)アセトアミド(8.1 g、67%)を得た。5.0.1.55 ビス(2-エチルフェニル)アミン

【0163】

50

EtOH (50 mL) 中のN, N-ビス (2-エチルフェニル) アセトアミド (8.1 g、30.30 mmol) およびKOH (5 g) を攪拌し、一晩、還流加熱した。20時間後、さらなるKOH (10 g) を攪拌しながら付加して、さらに6時間、還流を続けた。それを冷却し、H₂O (125 mL) 中に注ぎ入れて、酢酸エチル (2×350 mL) で抽出した。併合有機物をブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、濾過し、濃縮乾燥して、暗赤色油を得た (5.8 g、85%)。

5.0.1.56 1, 9-ジエチル-10H-フェノチアジン

【0164】

ビス (2-エチルフェニル) アミン、イオウおよびヨウ素をバイアル (気体排除のための出口を有する) 中で併合し、予熱 (150℃) 中で攪拌して、ブロックを15分間加熱した。温度を210℃に上げて、さらに45分間、攪拌、加熱して、冷却した。生成した暗色混合物を10% MeOH/CH₂Cl₂ で溶解して、シリカゲルを付加し、濃縮して、酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (40%)。

10

5.0.1.57 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム

【0165】

この化合物を、B. Wilson et. al., Tetrahedron 64 (2008), 3429-3436による手順に従って調製した。無水クロロホルム (22 mL) 中の1, 9-ジエチル-10H-フェノチアジン (0.8 g、3.13 mmol) の溶液に、5℃で、滴下漏斗を用いて、CHCl₃ (55 mL) 中のヨウ素 (2.4 g、9.40 mmol) の溶液を1時間掛けて付加した。その結果生じた暗色溶液を、TLCでモニタリングして5℃でさらに1時間攪拌した。出発物質の消失後、冷却浴を取外して、固体沈殿物を濾過し、クロロホルムで数回洗浄し、乾燥して、極度に暗色の固体を得た (1.02 g、50%)。

20

5.0.1.58 N-アセチル-オトリフルオロメチルアニリン

【0166】

市販のオトリフルオロメチルアニリン (13.5 g、83.9 mmol) を無水酢酸 (55 mL、580.0 mmol) 中に溶解し、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O中に注ぎ入れ、全体を酢酸エチル (2×300 mL) で抽出した。併合有機抽出物を5% NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥して (K₂CO₃)、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (15.7 g、92%)。

30

5.0.1.59 N-アセチル-2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (4)

【0167】

N-アセチル-オトリフルオロメチル-アニリン (6.1 g、30.0 mmol)、無水K₂CO₃ (4.1 g、30.0 mmol)、CuI (210 mg、1.1 mmol) およびプロモベンゼン (3) (16 mL、160 mmol) の混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気下で48時間、175℃~180℃で加熱した。冷却後、反応混合物を氷-H₂O中に注ぎ入れ、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出して、併合有機抽出物をブラインで洗浄し、無水K₂CO₃ 上で乾燥し、濾過して、濃縮乾燥した。得られた粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサンを溶離液として使用) により精製して、N-アセチル-2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (5.4 g、64%) を得た。

40

5.0.1.60 2-トリフルオロメチルジフェニルアミン

【0168】

10% KOH (2 g、36 mmol) / EtOH (20 mL) 中のN-アセチル-2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (3.5 g、12.5 mmol) の溶液を攪拌し、6時間還流して、次に、H₂O中に注ぎ入れた。混合物を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、乾燥して (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮乾燥して、暗赤色油を得た (2.5 g、85%)。

5.0.1.61 1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン

【0169】

50

2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (1.1 g、4.6 mmol)、イオウ (295 mg、9.2 mmol) およびヨウ素 (328 mg、1.29 mmol) を、排出用のバルーンを装備したバイアル中に付加した。熱ブロックを予熱し (150℃)、バイアルを熱ブロック上で加熱し、15分後、温度を210℃に上げた；反応混合物を攪拌し、さらに45分間加熱して、冷却した。暗色固体物質を混合メタノール／クロロホルム中に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル－ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た (450 mg、36%)。

5.0.1.62 3,7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン

【0170】

1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン (6) (2.10 g、7.85 mmol) を酢酸 (40 mL) 中に溶解し、酢酸 (10 mL) 中の臭素 (2.52 g、0.81 mL、15.7 mmol) の溶液が付加されたら、室温で攪拌した。混合物を、この状態で一晚攪拌させた。この混合物に、亜硫酸ナトリウム Na_2SO_3 (1.98 g、15.7 mmol) および水 (2 mL) を付加した。混合物を、室温で3時間攪拌した。その後、反応混合物を、NaOH (1.28 g、32 mmol) を含有する氷水 100 mL 中に注ぎ入れた。混合物を一晚攪拌し、濾過して、淡緑色固体を得た (2.84 g、84%)。

5.0.1.63 3,7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

【0171】

3,7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン (2.0 g、4.7 mmol) を CH_3CN (20 mL) 中に懸濁し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.1 g、14.2 mmol) およびDMAp (0.57 g、4.7 mmol) を付加した。混合物を50℃に温めた。5分後、出発物質が溶媒中に溶解され、 CO_2 を排除し、固体物質が生じた。2時間後、反応混合物を室温に冷却した。固体を濾し取り、風乾した (1.83 g、74%)。

5.0.1.64 3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0172】

フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 (400 mg、0.567 mmol) を CHCl_3 (20 mL) 中に溶解し、ビス(2-メトキシエチル)アミン (0.17 mL、1.13 mmol) を滴下した。混合物を、室温で一晩、攪拌した。溶媒を除去し、その物質を、さらに精製せずに用いた。その塩 (200 mg、0.281 mmol) を MeOH (20 mL) 中に溶解し、N-Bocピペラジン (105 mg、0.562 mmol) の溶液を付加した。混合物を24時間攪拌し、溶媒を蒸発により除去した。粗製物質を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物の暗青色固体を得た。

5.0.1.65 3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム-2,2,2-トリフルオロアセテート

【0173】

3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物を CH_2Cl_2 およびトリフルオロ酢酸 (1:1 混合物) 中に溶解し、50℃で2~4時間加熱した。混合物を室温に下げて、溶媒を蒸発させて残渣を得て、これを、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。15 mg の暗青色固体を所望の生成物として単離した。

5.0.1.66 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-クロロ-3-(ジエチルアミノ)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0174】

1-クロロフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 (350 mg、0.473 mmol)

10

20

30

40

50

を CHCl_3 (5 mL) 中に溶解し、ジエチルアミン (0.1 mL、1.04 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を、室温で24時間攪拌した。溶媒を除去し、粗製物質を精製せずに用いた。粗製物質を MeOH (5 mL) 中に溶解し、1-Boc-ピペラジン (177 mg、0.95 mmol) を、 MeOH (2 mL) 中の溶液として付加し、混合物を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、その物質の一部分を分取 TL C により精製して、5.2 mgの生成物を得た。

5.0.1.67 1-クロロ-3-(ジエチルアミノ)-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【0175】

7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-クロロ-3-(ジエチルアミノ)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物を CH_2Cl_2 (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (4 mL) 中に溶解し、70℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させて、残渣を得た。残渣を分取 TL C により精製して、2.2 mgの所望の生成物を得た。

10

5.0.1.68 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(ジエチルアミノ)-1-エチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物および7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(ジエチルアミノ)-1-エチルフェノチアジン-5-イウム

【0176】

1-エチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 (350 mg、0.473 mmol) を CHCl_3 (5 mL) 中に溶解し、ジエチルアミン (0.1 mL、1.05 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を、室温で24時間攪拌した。溶媒を除去し、粗製物質を精製せずに用いた。粗製物質を MeOH (5 mL) 中に溶解し、1-Boc-ピペラジン (177 mg、0.95 mmol) を、 MeOH (2 mL) 中の溶液として付加し、混合物を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、その物質の一部分を分取 TL C により精製して、4.5 mgの第一異性体および10 mgの第二異性体を得た。

20

5.0.1.69 3-(3-(ジエチルアミノ)-1-エチル-7-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム2, 2, 2-トリフルオロアセテートおよび7-(ジエチルアミノ)-1-エチル-3-(ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム2, 2, 2-トリフルオロアセテート

30

【0177】

異性体の各々を、 CH_2Cl_2 (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (4 mL) 中に溶解し、70℃で一晩加熱した。混合物の各々を室温に冷まし、溶媒を蒸発させて、各異性体に関する残渣を得た。残渣を分取 TL C により精製して、2つの位置異性体を得た。代替的には、各位置異性体は、別々に精製され得る。

5.0.1.70 3-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-エチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物および7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-エチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

40

【0178】

1-エチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物を CHCl_3 (5 mL) 中に溶解し、ビス(2-メトキシエチル)アミン (0.22 mL、1.5 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を、室温で24時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を DMF (10 mL) 中に溶解した後、N-Boc-ピペラジン (250 mg、1.36 mmol) および Cs_2CO_3 (665 mg、2.04 mmol) を溶解した。混合物を室温で48時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2つの位置異性体生成物 (665 mg、2.04 mmol) を得た。混合物を室温で48時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (7 mgの第一生成物および10 mgの第二生成物)。

50

5. 0. 1. 71 1, 9-ジクロロ-3, 7-ジ (ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【0179】

t e r t -ブチル 3, 7-ジブromo-1, 9-ジクロロ-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート (540 mg、1. 03 mmol) を、Pd₂ (dba)₃ (27 mg、0. 046 mmol)、BINAP (40 mg、0. 063 mmol)、ナトリウム t e r t -ブトキシド (312 mg、3 mmol)、N-Boc-ピペラジン (200 mg、1. 1 mmol) およびキシレン (10 mL) と併合した。その結果生じた混合物を、140℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を蒸発させて、残渣を得て、これを、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-N-Boc-ピペラジンおよびビス 3, 7-N, N, -Boc-ピペラジン生成物を得た。ビス-N-Boc-ピペラジン化合物 (20 mg、0. 027 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) 中に溶解し、70℃に16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を蒸発させて、残渣を得た。残渣を分取 TLC により精製して、4. 2 mg の所望の生成物を得た。

10

5. 0. 1. 72 1, 9-ジクロロ-3- (ピペラジン-1-イル) -7- (ピロリジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【0180】

t e r t -ブチル-7-bromo-3- (4- (t e r t -ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) -1, 9-ジクロロ-4aH-フェノチアジン-10 (10aH) -カルボキシレート (225 mg、0. 356 mmol) を、Pd₂ (dba)₃ (13 mg、0. 023 mmol)、BINAP (19 mg、0. 031 mmol)、ナトリウム t e r t -ブトキシド (145 mg、1. 4 mmol)、ピロリジン (45 μL、0. 53 mmol) およびキシレン (10 mL) と併合した。その結果生じた混合物を、140℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を蒸発させて、残渣を得て、これを、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、28 mg の暗色粉末を得た。t e r t -ブチル 3- (4- (t e r t -ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) -1, 9-ジクロロ-7- (ピロリジン-1-イル) -4aH-フェノチアジン-10 (10aH) -カルボキシレートを CH₂Cl₂ (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) 中に溶解し、70℃に16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を蒸発させて、残渣を得た。残渣を分取 TLC により精製して、10 mg の所望の生成物を得た。

20

30

5. 0. 1. 73 3- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -1, 9-ジクロロ-7- (ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【0181】

t e r t -ブチル 3, 7-ジブromo-1, 9-ジクロロ-10H-フェノチアジン-10-カルボキシレート (1. 0 g、1. 89 mmol) を、Pd₂ (dba)₃ (50 mg、0. 085 mmol)、BINAP (40 mg、0. 063 mmol)、ナトリウム t e r t -ブトキシド (577 mg、5. 54 mmol)、ビス (2-メトキシエチル) アミン (0. 28 mL、1. 9 mmol) およびキシレン (10 mL) と併合した。その結果生じた混合物を、140℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を蒸発させて、残渣を得て、これを、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、350 mg のモノブromo化合物 t e r t -ブチル 7- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -3-bromo-1, 9-ジクロロ-4aH-フェノチアジン-10 (10aH) -カルボキシレートを得た。t e r t -ブチル 7- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -3-bromo-1, 9-ジクロロ-4aH-フェノチアジン-10 (10aH) -カルボキシレート (125 mg、0. 22 mmol) を、Pd₂ (dba)₃ (10 mg、0. 0168 mmol)、BINAP (15 mg、0. 0195 mmol)、Cs₂CO₃ (80 mg、0. 25 mmol)、N-Boc-ピペラジン (60 mg、0. 32 mmol) と併合した。その結果生じた混合物を、140℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を蒸発させて、残渣を得た。残渣を分取 TLC により精製して、10 mg の所望の生成物を得た。

40

50

o 1) およびキシレン (10 mL) と併合した。混合物を、16 時間還流加熱した。混合物を室温に冷却して、有機溶媒を真空蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) 中に溶解し、70 °C に 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却して、有機溶媒を蒸発させて残渣を得た。残渣を分取 T L C により精製して、7.9 mg の所望の生成物を得た。

5. 0. 1. 74 1, 9-ジエチル- [3-ジメチルアミノ- (4-メチルピペラジニル) -フェノチアジニウム ヨウ化物の調製

【0182】

クロロホルム 10 mL 中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム四ヨウ化物・水和物 (0.203 g, 0.31 mmol) の溶液に、THF 中のジメチルアミン溶液 (0.31 mL, 0.62 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮乾燥した。得られた粗製残渣にメタノール 12 mL および 1-メチルピペラジン (35 μL , 0.31 mmol) を付加し、一晩激しく攪拌して、LCMS によりモニタリングした。粗生成物を、溶離液としてクロロホルム-メタノールを用いて Teledyne Isco combi flash でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) : [M+H]⁺ = 397 (中性生成物)。

10

5. 0. 1. 75 1, 9-ジエチル-3-ジメチルアミノ-7- [4-イソプロピルピペラジニル] -フェノチアジニウム ヨウ化物の調製

【0183】

この化合物を、上記と同様に調製したが、但し、イソプロピルピペラジンを第二アミノ化ステップで用いた。粗製物を、溶離液としてクロロホルム-メタノールを用いて Teledyne Isco combi flash で精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) : [M+H]⁺ = 425 (中性生成物)。

20

5. 0. 1. 76 3- (ブチル (メチル) アミノ-1, 9-ジメチル-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0184】

無水メタノール 10 mL 中の 1, 9-ジメチル-7- (メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (150 mg, 0.21 mmol) の溶液に、N-メチルブチルアミン (200 μL , 1.7 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を、室温で一晩激しく攪拌して、LCMS によりモニタリングした。粗製物を、溶離液としてクロロホルム-メタノールを用いて、通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) : [M+H]⁺ = 411 (中性生成物)。

30

5. 0. 1. 77 3- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチル-7- (4-トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0185】

クロロホルム 5 mL 中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム四ヨウ化物・水和物 (0.20 mg, 0.31 mmol) の溶液に、クロロホルム中の 1- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン塩酸塩 (158 mg, 0.62 mmol)、トリエチルアミンの混合物 (抽出ワークアップ濃縮後、boc-ピペラジンを、無水 1, 2-ジクロロエタン (DCE) 中でジイソプロピルエチルアミンおよびトリフルオロメチルスルホニル塩化物で処理することにより調製) を付加した。その結果生じた生成物を、室温で、ジオキサンおよび 1, 2-ジクロロエタン中で、4 M HCl で処理して、アニリンを得た。その結果生じた混合物を、室温で激しく攪拌し、LCMS でモニタリングした；0.3 時間後、それを濃縮乾燥して、ジメチルアミン (THF および無水メタノール中) で処理し、室温で 18 時間攪拌した。粗製物を、溶離液としてクロロホルム-メタノールを用いて、通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) : [M+H]⁺ = 515 (中性生成物)。

40

5. 0. 1. 78 - (4-tert-ブトキシカルボニル) -1, 4-ジアゼパニ-1-イル) -1, 9-ジエチル-7- (4-ウレイドピペリジン-1-イル) フェノチア

50

ジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0186】

クロロホルム 6 mL中の三ヨウ化物・水和物 (0.255 g、0.39 mmol) の溶液に、クロロホルム 6 mL中のピペリジン-4-イル-尿素塩酸塩 (0.14 g、0.78 mmol) およびトリエチルアミンの混合物を付加した。その結果生じた混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥した。得られた粗製物に無水メタノール 12 mLおよびboc-ホモピペラジン (0.5 g、2.5 mmol) を付加し、室温で18時間攪拌して、溶離液としてクロロホルム-メタノールを用いて、通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 595 (中性生成物)。

5.0.1.79 3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,9-ジエチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

10

【0187】

1,2-ジクロロエタン 5 mL中の上記化合物の溶液に、トリフルオロ酢酸 (TFA) 0.5 mLを付加した。その結果生じた溶液を室温で攪拌し、LCMSによりモニタリングした。MS (m/z): [M+H]⁺ = 495 (中性生成物)。

5.0.1.80 3,7-ジ(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【0188】

クロロホルム 12 mL中の三ヨウ化物・水和物 (28 g、0.43 mmol) の溶液に、boc-ホモピペラジン (0.43 g、2.15 mmol) の溶液を付加し、室温で18時間攪拌して、溶離液としてクロロホルム-メタノールを用いて通常どおり精製して、中間体を得た。1,2-ジクロロエタン (DCE) 中のTFAで処理して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 452 (中性生成物)。

20

5.0.1.81 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,9-ジエチル-7-(2-メチルピロリジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0189】

クロロホルム 6 mL中の三ヨウ化物・水和物 (0.28 g、0.43 mmol) の溶液に、クロロホルム 6 mL中のboc-ホモピペラジン (17 g、0.87 mmol) の溶液を付加した。その結果生じた混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥した。得られた残渣に、無水メタノール 10 mLを、およびメタノール 2 mL中の2-メチルピロリジン (0.23 g、2.68 mmol) の溶液を付加し、室温で18時間攪拌して、クロロホルム-メタノールを用いて通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 537 (中性生成物)。

30

5.0.1.82 3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,9-ジエチル-7-(2-メチルピロリジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【0190】

この化合物を、上記の3,7-ジ(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム 2,2,2-トリフルオロアセレートと同様に調製した。

40

MS (m/z): [M+H]⁺ = 437 (中性生成物)。

5.0.1.83 3-(4-(シクロペンチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0191】

クロロホルム 5 mL中の三ヨウ化物・水和物 (0.22 mg、0.34 mmol) の溶液に、クロロホルム 5 mL中の1-(シクロペンチルスルホニル)ピペラジン塩酸塩 (0.15 g、0.58 mmol)、トリエチルアミンの混合物 (boc-ピペラジンを、無水1,2-ジクロロエタン中でシクロペンチルスルホニル塩化物およびヒューニッヒ

50

塩基で処理することにより調製した。生成物を、抽出的ワークアップにより単離して、4 M HCl (ジオキサンおよびDCE中)で室温で処理して、塩酸塩を得た)を付加した。その結果生じた混合物を、室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥した。得られた粗製物をジメチルアミンおよびメタノールで処理し、室温で18時間攪拌して、通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 515 (中性生成物)。

5. 0. 1. 84 3, 7-ビス(4-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0192】

上記参照。MS (m/z): [M+H]⁺ = 652 (中性化合物)。

10

5. 0. 1. 85 3, 7-ビス(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジニル)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0193】

クロロホルム 6 mL中の三ヨウ化物・水和物(0. 34 mg、0. 53 mmol)の溶液に、クロロホルム 6 mL中のシクロプロピル(ピペラジン-1-イル)メタノン塩酸塩(0. 2 g、1. 05 mmol)、トリエチルアミンの混合物(Boc-ピペラジンを、DCE中でシクロプロパンカルボニル塩化物およびヒューニッヒ塩基で処理することにより調製した。得られた生成物を、4 M HCl (ジオキサンおよびDCE中)でBoc-脱保護化して、塩酸塩を得た)を付加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 560 (中性生成物)。

20

5. 0. 1. 86 1, 9-ジエチル-3-モルホリノ-7-(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0194】

クロロホルム中の三ヨウ化物・水和物(0. 23 g、0. 35 mmol)の溶液に、クロロホルム中のピペラジン-1-スルホンアミド塩酸塩(0. 14 g、0. 70 mmol)、トリエチルアミンの混合物を付加した(スルファモイル塩化物を、3当量のBoc-ピペラジンと、酢酸エチル中で室温で一晩、反応させることにより調製した。完了時に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0. 5 M HCl、水、ブラインで順次洗浄して、乾燥し、濾過して、濃縮乾燥した。得られた生成物を、通常どおりBoc-脱保護化して、塩酸塩を得た)。反応混合物を3時間攪拌し、濃縮乾燥して、モルホリン、メタノールで処理し、通常どおり室温で一晩攪拌して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 504 (中性化合物)。

30

5. 0. 1. 87 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(メトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジエチル-7-モルホリノフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0195】

クロロホルム 12 mL中の三ヨウ化物・水和物(0. 28 g、0. 42 mmol)およびN-1-boc-2-ピペラジンカルボン酸メチルエステル(0. 21 g、0. 84 mmol)の混合物を3時間攪拌し、濃縮乾燥した。得られた残渣を、通常どおりメタノール中でモルホリンで処理した。通常の精製後、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 583 (中性生成物)。

40

5. 0. 1. 88 3-(ジメチルアミノ)-9-エチル-1-イソプロピル-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0196】

クロロホルム 10 mL中で上記と同様に調製された1-エチル-9-イソプロピルフェノチアジン-5-イウム(0. 23 g、0. 35 mmol)の溶液に、イソプロピルピペラジン(101 μL、0. 71 mmol)を付加した。その結果生じた混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥して、得られた粗製物をメタノール、ジメチルアミンで18時間処理した。通常どおり精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 4

50

39 (中性生成物)。

5. 0. 1. 89 3, 7-ビス(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0197】

クロロホルム中の三ヨウ化物・水和物の溶液に、クロロホルム中の1-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン塩酸塩トリエチルアミンの混合物(シクロプロパンスルホニル塩化物を用いる場合と同様に調製)を付加した。4M HClでBoc-脱保護化して塩酸塩を得て、クロロホルム中のトリエチルアミンの混合物を、室温で18時間攪拌し、通常どおりに精製し、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺ = 633 (中性生成物)。

10

5. 0. 1. 90 3-(ブチル(メチル)アミノ)-7-(4-シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0198】

クロロホルム 20 mL中の1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物(4 g、0. 63 mmol)、(0. 29 g、1. 27 mmol)およびトリエチルアミンの混合物を、室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥した。得られた残渣に、メタノールおよびN-メチルブチルアミンを付加し、室温で18時間攪拌して、通常どおりに精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺ = 529 (中性生成物)。

5. 0. 1. 91 3-(4-(シクロプロピルスルホニル)-1, 4-ジアゼピン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

20

【0199】

クロロホルム 5 mL中の1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム(0. 35 g、0. 54 mmol)の溶液に、クロロホルム中の1-(シクロプロピルスルホニル)スルホニル-1, 4-ジアゼパン塩酸塩(0. 26 g、1. 08 mmol)およびトリエチルアミンの混合物(Boc-ホモピペラジンを用いて同様に調製)を付加した。3時間攪拌後、それを濃縮乾燥し、メタノールおよびジメチルアミンを付加して、18時間攪拌し、精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺ = 501 (中性生成物)。

30

5. 0. 1. 92 3-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0200】

クロロホルム 10 mL中の1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム(0. 27 g、0. 42 mmol)および1-シクロペンチルピペラジン(0. 13 g、0. 84 mmol)の混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥して、通常どおりにジメチルアミンで処理した。精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺ = 451 (中性生成物)。

5. 0. 1. 93 3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチル-7-(メチルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

40

【0201】

クロロホルム 5 mL中1-(メチルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン塩酸塩(0. 14 g、0. 66 mmol)およびトリエチルアミンの混合物を、クロロホルム 5 mL中の1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム(0. 22 g、0. 33 mmol)の溶液(無水メタンスルホン酸およびBoc-ホモピペラジンを用いる場合と同様に調製)に付加した。3時間攪拌後、それを濃縮乾燥して、通常どおりにジメチルアミンで処理し、精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺ = 475 (中性生成物)。

5. 0. 1. 94 3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチル-7-(4-(エチルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

50

の調製

【0202】

上記と同様に調製したが、但し、エタンスルホニル塩化物を用いて調製される1-(エチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン塩酸塩を用いた。MS(m/z): [M+H]⁺=489(中性生成物)。

5.0.1.95 3-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチル-7-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0203】

クロロホルム 10 mL中の1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム(0.20 g、0.31 mmol)、1-(2-メトキシエチル)ピペラジン(92 μL、0.62 mmol)の混合物を通常どおりに室温で攪拌し、次いで、メタノール中のジメチルアミンで処理した。通常どおりに精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺=457(中性化合物)。

5.0.1.96 3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1-エチル-9-イソプロピルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0204】

上記と同様に調製したが、但し、1-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン塩酸塩を用いた。MS(m/z): [M+H]⁺=500(中性化合物)。

5.0.1.97 3-(ジメチルアミノ)-9-エチル-1-イソプロピル-7-(4-トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0205】

上記と同様の手順を用いたが、但し、1-エチル-9-イソプロピルフェノチアジン三ヨウ化物・水和物を、ジエチルフェノチアジン-5-イウムの代わりに用いた。MS(m/z): [M+H]⁺=528(中性化合物)。

5.0.1.98 3-(4-(tert-ブチルカルバモイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0206】

クロロホルム 10 mL中の1,9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム(0.21 g、0.32 mmol)、トリエチルアミンおよびN-tert-ブチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド塩酸塩(0.15 g、0.65 mmol)の混合物(Boc-ホモピペラジンとtert-ブチルイソシアネートおよびヒューニッヒ塩基(DCE中)とを反応させ、その後、通常のBoc-脱保護化して、塩酸塩を得ることにより調製)を、室温で3時間攪拌して、濃縮し、メタノール中のジメチルアミンで処理し、精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺=496(中性化合物)。

5.0.1.99 3-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチル-7-(4-スルファモイル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0207】

クロロホルム 10 mL中の(0.18 g、0.28 mmol)、トリエチルアミンおよび1,4-ジアゼパン-1-スルホンアミド塩酸塩(0.082 g、0.38 mmol)の混合物を、室温で3時間攪拌し、濃縮乾燥した(上記と同様。但し、Boc-ホモピペラジンをを用いた)。得られた粗製物を、メタノール中で18時間、ジメチルアミノと反応させて、精製して、表題化合物を得た。MS(m/z): [M+H]⁺=476(中性生成物)。

5.0.1.100 3-(ジメチルアミノ)-1,9-ジエチル-7-(4-(イソプロピルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

【0208】

10

20

30

40

50

クロロホルム 10 mL 中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム (0.22 g、0.33 mmol)、トリエチルアミンおよび 1-(イソプロピルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン塩酸塩 (0.16 g、0.66 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌し、濃縮乾燥した (イソプロピルスルホニル塩化物を用いる場合と同様に)。得られた粗製物を、ジメチルアミンおよびメタノールで処理し、精製して、表題化合物を得た。

MS (m/z): [M+H] = 503 (中性化合物)。

5. 0. 1. 101 3-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチル-7-(4-(メチルブト-2-エニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェノチアジン-5-イウム
ヨウ化物の調製

【0209】

10

クロロホルム 10 mL 中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム (0.22 g、0.33 mmol)、トリエチルアミンおよび 1-(3-メチルブト-2-エニル)-1, 4-ジアゼパン塩酸塩 (0.14 g、0.66 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌し、濃縮乾燥した (N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中で、Boc-ホモピペラジンを臭化プレニルおよび炭酸カリウムで処理することにより調製。抽出的ワークアップ後、得られた生成物を通常どおりに Boc-脱保護化して、塩酸塩を得た)。得られた粗製物を、メタノール中のジメチルアミノで処理し、精製して、表題化合物を得た。

MS (m/z): [M+H]⁺ = 465 (中性化合物)。

5. 0. 1. 102 3-(ジメチルアミノ)-7-(4-(N, N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム
ヨウ化物の調製

20

【0210】

クロロホルム 10 mL 中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム (0.21 g、0.32 mmol) およびピペラジン-1-スルホン酸ジメチルアミド (0.12 g、0.64 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌し、濃縮して、メタノール中のジメチルアミンで処理した。精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 490 (中性生成物)。

5. 0. 1. 103 3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム
ヨウ化物の調製

30

【0211】

クロロホルム 10 mL 中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム (0.20 g、0.30 mmol)、トリエチルアミンおよび (0.14 g、0.60 mmol) の混合物を、3 時間攪拌し、濃縮乾燥した。次いで、メタノール中のジメチルアミンで処理し、精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 487 (中性化合物)。

5. 0. 1. 104 3-(4-tert-ブチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム
ヨウ化物の調製

【0212】

40

クロロホルム中の 1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム (0.21 g、0.32 mmol)、トリエチルアミンおよび N-tert-ブチルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩 (0.15 g、0.68 mmol) の混合物を、3 時間攪拌して、濃縮乾燥した (上記と同様。但し、Boc-ピペラジンを未だ)。メタノール中のジメチルアミンで通常処理し、その後、精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 482。

5. 0. 1. 105 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム
ヨウ化物の調製

【0213】

50

クロロホルム中の1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム (0.24 g、0.37 mmol) および Boc-ホモピペラジン (0.2 g、0.99 mmol) を、3時間攪拌して、濃縮乾燥し、残渣をメタノール中のジメチルアミンで処理した。粗製物を精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 497 (中性生成物)。

5. 0. 1. 106 3- (1, 4-ジアゼパネ-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチルフェノチアジン2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製
【0214】

この化合物を、出得CE中のTFAを用いて、前記化合物のBoc-脱保護化により得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 397 (中性生成物)。

5. 0. 1. 107 3- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -1, 9-ジエチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物の調製

10

【0215】

クロロホルム中の (0.21 g、0.32 mmol) および1-ブチルピペラジン (0.10 g、0.70 mmol) の混合物を、3時間攪拌して、濃縮乾燥した。メタノール中のジメチルアミンで粗製物を処理し、その後、精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): [M+H]⁺ = 439 (中性化合物)。

5. 0. 1. 108 N-アセチル-2-トリフルオロメチルアニリン

【0216】

市販の2-トリフルオロメチルアニリン (13.5 g、83.9 mmol) を無水酢酸 (55 mL、580.0 mmol) 中に溶解し、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O中に注ぎ入れ、全体を酢酸エチル (2×300 mL) で抽出した。併合有機抽出物を5% NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し (K₂CO₃)、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (15.7 g、92%)。

20

5. 0. 1. 109 N-アセチル-2-トリフルオロメチルジフェニルアミン

【0217】

N-アセチル-2-トリフルオロメチルアニリン (6.1 g、30.0 mmol)、無水K₂CO₃ (4.1 g、30.0 mmol)、CuI (210 mg、1.1 mmol) およびプロモベンゼン (16 mL、160 mmol) の混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気下で48時間、175℃~180℃で加熱した。冷却後、反応混合物を氷-H₂O中に注ぎ入れ、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出して、併合有機抽出物をブラインで洗浄し、無水K₂CO₃ 上で乾燥し、濾過して、濃縮乾燥した。得られた粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル-ヘキサンを使用) により精製して、N-アセチル-2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (5.4 g、64%) を得た。

30

5. 0. 1. 110 2-トリフルオロメチルジフェニルアミン

【0218】

10% KOH (2 g、36 mmol) / EtOH (20 mL) 中のN-アセチル-2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (3.5 g、12.5 mmol) の溶液を、攪拌し、6時間還流して、次に、H₂O中に注ぎ入れた。混合物を、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、乾燥して (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮乾燥して、暗赤色油を得た (2.5 g、85%)。

40

5. 0. 1. 111 2-トリフルオロメチル-1-10H-フェノチアジン

【0219】

2-トリフルオロメチルジフェニルアミン (1.1 g、4.6 mmol) に、イオウ (295 mg、9.2 mmol) およびヨウ素 (328 mg、1.29 mmol) を併合した。バイアルに、排出用のバルーンを装入した。熱ブロックを予熱した (150℃)。バイアルを熱ブロック上で加熱し、15分後、温度を210℃に上げた; 反応混合物を攪拌し、さらに45分間加熱して、冷却した。暗色固体物質を混合メタノール/クロロホルム中に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル-ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た (450 mg、36%)。

1-トリフルオロメチル-3, 7-ジ (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチア

50

ジン-5-イウム 臭化物

5. 0. 1. 112 1-トリフルオロメチル-3, 7-ジブロモフェノチアジン-5-イウム 臭化物

【0220】

1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン (725 mg、2.72 mmol) を、氷酢酸 (20 mL) 中に溶解し、同じく酢酸 (30 mL) 中の臭素 (2.8 mL、54.3 mmol) の溶液を、激しく攪拌しながら一度にすべてそれに付加した；攪拌を約 1~2 分間継続し、次いで、水 (150 mL) を混合物に付加し、赤色沈殿物を濾過して、Et₂O で洗浄し、真空乾燥して、生成物を得た (0.27 g、20%)。

5. 0. 1. 113 1-トリフルオロメチル-3, 7-ジ (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 臭化物

【0221】

クロロホルム (10 mL) 中の 1-トリフルオロメチル-3, 7-ジブロモフェノチアジン-5-イウム 臭化物 (300 mg、0.6 mmol) の攪拌溶液に、クロロホルム (10 mL) 中の 1-メチルピペラジン (350 mg、3.5 mmol) を、室温で激しく攪拌しながら一度にすべて付加した。その結果生じた混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮乾燥した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液としてメタノール-クロロホルム) により精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 114 1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物

【0222】

無水クロロホルム (50 mL) 中の 1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン (1.55 g、5.81 mmol) の溶液を、5℃で攪拌し、CHCl₃ (250 mL) 中のヨウ素 (4.42 g、17.41 mmol) の溶液を 1 時間掛けて滴下した (添加漏斗)。その結果生じた暗色溶液を、5℃でさらに 3 時間攪拌して、TLC によりモニタリングした。出発物質の消失後、その結果生じた沈澱を濾過し、多量のクロロホルムで洗浄し、一晩真空乾燥して、暗色固体を得た (3.50 g、76%)。

7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチル-3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

5. 0. 1. 115 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物

【0223】

無水CHCl₃ (20 mL) 中の 1-トリフルオロフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物 (920 mg、1.1 mmol) の攪拌混合物に、ジメチルアミン (1.1 mL、2.2 mmol、THF 中の 2 M 溶液) を 4 時間掛けて滴下した。その結果生じた混合物を室温で一晩攪拌して、濃縮乾燥した。

5. 0. 1. 116 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチル-3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0224】

メタノール (10 mL) および 4-メチルピペラジン (0.02 mL、0.15 mmol) 中の 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (100 mg、0.15 mmol) の溶液を、室温で 4 時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 117 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチル-3- (4-Boc-ピペラジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0225】

メタノール (10 mL) 中の 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (100 mg、0.15 mmol) の溶液および 1-Boc-ピペラジン (28 mg、0.15 mmol) を、室温で 4 時間攪拌した。その結

10

20

30

40

50

果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 118 3, 7- (ジ (4-Boc-ピペラジン-1-イル) -1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0226】

メタノール (10 mL) 中の 1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物 (150 mg、0. 19 mmol) の溶液および 1-Boc-ピペラジン (93 mg、0. 5 mmol) を、室温で 4 時間撹拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥して、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

5. 0. 1. 119 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチル-3- (ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

【0227】

ジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0. 5 mL) 中の 7- (ジメチルアミノ) -1-トリフルオロメチル-3- (4-Boc-ピペラジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 (50 mg) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。その結果生じた混合物を、濃縮乾燥し、トルエン (3 × 10 mL) によりすすぎ落として、真空乾燥して、表題化合物を得た。

3-7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

5. 0. 1. 120 3, 7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン

20

【0228】

1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン (2. 10 g、7. 85 mmol) を酢酸 (40 mL) 中に溶解し、酢酸 (10 mL) 中の臭素 (2. 52 g、0. 81 mL、15. 7 mmol) の溶液を付加したら、室温で撹拌した。混合物を、この状態で一晩撹拌させた。この混合物に、Na₂SO₃ (1. 98 g、15. 7 mmol) および水 (2 mL) を付加した。混合物を、室温で 3 時間撹拌した。その後、反応混合物を 100 mL の氷水 (NaOH (1. 28 g、32 mmol) を含有) 中に注ぎ入れた。混合物を一晩撹拌し、濾過して、薄緑色固体を得た (2. 84 g、84%)。

5. 0. 1. 121 3, 7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

30

【0229】

3, 7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10H-フェノチアジン (2. 0 g、4. 7 mmol) を CH₃CN (20 mL) 中に懸濁し、(Boc)₂O (3. 1 g、14. 2 mmol) および DMA P (0. 57 g、4. 7 mmol) を付加した。混合物を 50 °C に温めた。5 分後、出発物質が溶媒中に溶解され、CO₂ が除去されると、固体物質が生じた。2 時間後、反応混合物を室温に冷却した。固体を濾し取り、風乾した (1. 83 g、74%)。

3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -7- (ピロリジン-1-イル) -1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

40

5. 0. 1. 122 7- (ピロリジン-1-イル) -3-ブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

【0230】

キシレン (5 mL) 中の 3, 7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (18) (104 mg、0. 2 mmol) の撹拌溶液に、Pd (dba)₂ (5. 8 mg、0. 01 mmol)、BINAP (4. 4 mg、0. 007 mmol)、Cs₂CO₃ (325 mg、1. 0 mmol) およびピロリジン (0. 017 mL、14. 2 mg、0. 2 mmol) を付加した。混合物を、48 時間還流した。その後、反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

5. 0. 1. 123 3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -7- (ピロリジン-

50

1-イル) - 1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

【0231】

キシレン (5 mL) 中の 7- (ピロリジン-1-イル) - 3-ブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (30 mg, 0.058 mmol) の攪拌溶液に、Pd (dba)₂ (1.7 mg, 0.003 mmol)、BINAP (1.3 mg, 0.002 mmol)、Cs₂CO₃ (94.5 mg, 0.29 mmol) および 1-メチルピペラジン (8.7 mg, 0.01 mL, 0.087 mmol) を付加した。混合物を、48 時間還流した。その後、反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

5. 0. 1. 124 3- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 7- (ピロリジン-1-イル) - 1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

10

【0232】

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 3- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 7- (ピロリジン-1-イル) - 1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (20 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を付加した。反応混合物を、50℃で 10 時間、攪拌した。溶媒を真空除去した；生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (溶媒系-溶離液としてジクロロメタン-メタノール) により精製した。

3, 7-ジ (ピペラジン-1-イル) - 1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

20

5. 0. 1. 125 3, 7-ジ (4-Boc-ピペラジン-1-イル) - 1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

【0233】

キシレン (10 mL) 中の 3, 7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (373 mg, 0.71 mmol) の攪拌溶液に、Pd (dba)₂ (21 mg, 0.36 mmol)、BINAP (15.6 mg, 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (1.16 g, 3.6 mmol) および 1-Boc-ピペラジン (335 mg, 1.8 mmol) を付加した。混合物を、24 時間還流した。その後、反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を真空除去した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

5. 0. 1. 126 3, 7-ジピペラジニル-1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

30

【0234】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 3, 7-ジ (4-Boc-ピペラジン-1-イル) - 1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (50 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を付加した。反応混合物を、50℃で 10 時間、攪拌した。溶媒を真空除去した；生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (溶媒系-溶離液としてジクロロメタン-メタノール) により精製した。

5. 0. 1. 127 3, 7-ジ (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 1-トリフルオロメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

5. 0. 1. 128 3, 7-ジ (4-Boc-アゼパン-1-イル) - 1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

40

【0235】

キシレン (5 mL) 中の 3, 7-ジブロモ-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (208 mg, 0.4 mmol) の攪拌溶液に、Pd (dba)₂ (11.5 mg, 0.02 mmol)、BINAP (9 mg, 0.014 mmol)、Cs₂CO₃ (652 mg, 2 mmol) および 1-Boc-1, 4-ホモピペラジン (100 mg, 0.5 mmol) を付加した。混合物を、激しく攪拌しながら 48 時間、100℃に加熱した。冷却後、反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

5. 0. 1. 129 3, 7-ジ (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 1-トリフルオ

50

ロメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

【0236】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の3, 7-ジ(4-Boc-アゼパン-1-イル)-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (50 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を付加した。反応混合物を、50℃で3時間、撹拌した。溶媒を真空除去した；生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (溶媒系-溶離液としてジクロロメタン-メタノール) により精製した。

7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1-(トリフルオロメチル)フェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

5. 0. 1. 130 7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)3-ブromo-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

10

【0237】

キシレン (15 mL) 中の3, 7-ジブromo-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (525 mg, 1.0 mmol) の撹拌溶液に、Pd(dba)₂ (28.8 mg, 0.05 mmol)、BINAP (21.8 mg, 0.035 mmol)、Cs₂CO₃ (1.63 g, 5.0 mmol) およびジ(2-メトキシエチル)アミン (120 mg, 0.9 mmol) を付加した。混合物を、撹拌しながら24時間還流した。冷却後、固体物質を濾し取り、溶媒を真空除去した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

5. 0. 1. 131 7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン

20

【0238】

キシレン (5 mL) 中の7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-3-ブromo-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (57 mg, 0.1 mmol) の撹拌溶液に、Pd(dba)₂ (2.9 mg, 0.005 mmol)、BINAP (2.1 mg, 0.003 mmol)、Cs₂CO₃ (225 mg, 0.69 mmol) および4-Boc-ピペラジン (37.2 mg, 0.2 mmol) を付加した。混合物を、48時間還流した。冷却後、反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

5. 0. 1. 132 7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1-(トリフルオロメチル)フェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

30

【0239】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の7-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1-トリフルオロメチル-10-Boc-フェノチアジン (20 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を付加した。反応混合物を、50℃で4時間、撹拌した。溶媒を真空除去した；生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (溶媒系-溶離液としてジクロロメタン-メタノール) により精製した。

3, 7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-n-ブチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

40

5. 0. 1. 133 1-n-Butyl-10H-フェノチアジン

【0240】

無水エーテル (50 mL) 中の2-クロロ-10H-フェノチアジン (1.17 g, 5.0 mmol) 溶液に、n-ブチルリチウム (10 mL, 25 mmol、ヘキサン中2.5 M 溶液) を、室温で1時間、滴下した。その後、混合物を6時間撹拌した後、氷水を付加し、撹拌を30分間継続した。有機層を分離し、水性相のエーテル抽出物と併合した。併合有機相を水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、生成物を得た (0.9 g、71%)。

5. 0. 1. 134 3, 7-ジブromo-1-n-ブチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

50

【0241】

1-n-ブチル-10H-フェノチアジン(400mg、1.6mmol)を氷酢酸(20mL)中に溶解し、同じく酢酸(17mL)中の臭素(1.7mL、33.2mmol)の溶液を、それに、攪拌しながら約1~2分間、一度に付加して、次に、水(50mL)を混合物に付加した；赤色沈澱を濾過し、Et₂Oで洗浄し、真空乾燥して、生成物を得た(0.75g、96%)。

5.0.1.135 3,7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-n-ブチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

【0242】

アルゴン下に保持されたクロロホルム(10mL)中の3,7-ジブromo-1-n-ブチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物(200mg、0.41mmol)の攪拌溶液に、クロロホルム(10mL)中の1-メチルピペラジン(205mg、2.1mmol)を、室温で3時間、激しく攪拌しながら一度に全部付加した。その結果生じた混合物を室温で3時間攪拌して、濃縮乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてメタノール-クロロホルム)により精製して、表題化合物を得た。

3,7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

5.0.1.136 1-メチル-10H-フェノチアジン

【0243】

無水エチルエーテル(60mL)中の2-クロロフェノチアジン(4.67g、20mmol)の溶液に、メチルリチウム(1.6M溶液、62.5mL、0.1mol)を、室温で(1時間)付加した。その後、混合物が攪拌された後(6時間)、氷水を徐々に付加して、攪拌を30分間継続した。有機層を分離し、水性相のエーテル抽出物と併合した。併合有機相を水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得た(収率37%)。化合物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

5.0.1.137 1-メチル-3,7-ジブromoフェノチアジニウム 臭化物

【0244】

1-メチル-10H-フェノチアジン(0.9g、0.004mol)を無酸素酢酸(40mL)中に溶解し、酢酸中の臭素の溶液(40mL AcOH中4.3mL Br₂)を、それに、激しく攪拌しながら一度に全部付加した。攪拌を約1~2分間継続し、その後、水(100mL)を混合物に付加して、暗赤色沈澱物を濾し取り、エーテルで洗浄して、真空乾燥した(収率95%)。

5.0.1.138 3,7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

【0245】

アルゴン下に保持されたクロロホルム(15mL)中の1-メチル-3,7-ジブromoフェノチアジニウム 臭化物(300mg、0.7mmol)の溶液に、1-メチルピペラジン(350mg、3.5mmol)を、激しく攪拌しながら付加した。混合物を3時間攪拌し、その後、水性HBr(10mL、1%v/v)で1回、水で2回抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、真空乾燥した。化合物をフラッシュクロマトグラフィー(溶媒系-ジクロロメタン-メタノール)により精製した。

3,7-ジ(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-t-ブチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

5.0.1.139 1-t-Butyl-10H-フェノチアジン

【0246】

無水THF(100mL)中の2-クロロフェノチアジン(7.9g、34mmol)の溶液に、t-ブチルリチウム(1.7M溶液、100mL、170mmol)を、-70℃で(1時間)付加した。反応混合物を攪拌し(2時間)、氷水を徐々に(30分)付加して、その後、攪拌を30分間継続した。有機層を分離し、水性相のエーテル抽出物と併合した。併合有機相を水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得

10

20

30

40

50

た（収率 68 %）。化合物を、フラッシュクロマトグラフィー（溶媒系－ヘキサン－酢酸エチル）により精製した。

5. 0. 1. 140 1-*t*-ブチル-3, 7-ジブロモフェノチアジニウム 臭化物

【0247】

1-*t*-ブチル-10*H*-フェノチアジン（1. 2 g、4. 7 mmol）を無酸素酢酸（40 mL）中に溶解し、酢酸中の臭素の溶液（40 mL AcOH 中 4. 9 mL Br₂）を、それに、激しく攪拌しながら一度に全部付加した。攪拌を約 1～2 分間継続し、その後、水（100 mL）を混合物に付加して、暗赤色沈澱物を濾し取り、エーテルで洗浄して、真空乾燥した（収率 90 %）。 10

5. 0. 1. 141 3, 7-ジ（4-メチルピペラジン-1-イル）-1-*t*-ブチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物

【0248】

アルゴン下に保持されたクロロホルム（15 mL）中の 1-*t*-ブチル-3, 7-ジブロモフェノチアジニウム 臭化物（400 mg、0. 8 mmol）の溶液に、1-メチルピペラジン（400 mg、4. 0 mmol）を、激しく攪拌しながら付加した（30 分）。混合物を 3 時間攪拌し、その後、水性 HBr（10 mL、1 % v/v）で 1 回、水で 2 回抽出した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、真空乾燥した。化合物をフラッシュクロマトグラフィー（溶媒系－ジクロロメタン－メタノール）により精製した。

3, 7-ジ（4-メチルピペラジン-1-イル）-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 臭化物 20

5. 0. 1. 142 1-*i*-プロピル-10*H*-フェノチアジン

【0249】

無水 THF（40 mL）中の 2-クロロフェノチアジン（4. 67 g、20 mmol）の溶液に、*i*-プロピルリチウム（ペンタン中 0. 7 M 溶液、100 mL、70 mmol）を、-75 °C で（1 時間）付加した。反応混合物を攪拌し（2 時間）、氷水を徐々に（30 分）付加して、その後、攪拌を 30 分間継続した。有機層を分離し、水性相のエーテル抽出物と併合した。併合有機相を水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、粗生成物を得た（収率 52 %）。化合物を、フラッシュクロマトグラフィー（溶媒系－ヘキサン－酢酸エチル）により精製した。 30

5. 0. 1. 143 1-*i*-プロピル-3, 7-ジブロモフェノチアジニウム 臭化物

【0250】

1-*i*-プロピル-10*H*-フェノチアジン（700 mg、2. 9 mmol）を無酸素酢酸（30 mL）中に溶解し、酢酸中の臭素の溶液（30 mL AcOH 中 3 mL Br₂）を、それに、激しく攪拌しながら一度に全部付加した。攪拌を約 1～2 分間継続し、その後、水（100 mL）を混合物に付加して、暗赤色沈澱物を濾し取り、エーテルで洗浄して、真空乾燥した（収率 90 %）。 30

5. 0. 1. 144 3, 7-ジ（4-メチルピペラジン-1-イル）-1-*i*-プロピルフェノチアジン-5-イウム 臭化物 40

【0251】

アルゴン下に保持されたクロロホルム（10 mL）中の 1-*i*-プロピル-3, 7-ジブロモフェノチアジニウム 臭化物（200 mg、0. 42 mmol）の溶液に、1-メチルピペラジン（290 mg、2. 9 mmol）を、激しく攪拌しながら付加した（30 分）。混合物を 3 時間攪拌し、その後、水性 HBr（10 mL、1 % v/v）で 1 回、水で 2 回抽出した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、真空乾燥した。化合物をフラッシュクロマトグラフィー（溶媒系：ジクロロメタン－メタノール）により精製した。

。

1, 9-ジメチルフェノチアジニウム-5-イウム誘導体

5. 0. 1. 145 3-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-7-（メチル（n 50

ーブチル) アミノ) - 1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0252】

メタノール (5 mL) 中の 3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (73 mg, 0.1 mmol) の溶液に、メチル (n-ブチル) アミン (0.034 mL, 25.2 mg, 0.3 mmol) を付加した。反応混合物を、室温で 24 時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 146 3, 7-ジ (4-アセチルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

10

【0253】

メタノール (5 mL) 中の 3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (73 mg, 0.1 mmol) の溶液、および 1-アセチルピペラジン (38.5 mg, 0.3 mmol) を、室温で 24 時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 147 3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-7-(メチル (n-ブチル) アミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0254】

メタノール (5 mL) 中の 3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (158 mg, 0.2 mmol) の溶液に、メチル (n-ブチル) アミン (0.065 mL, 25.2 mg, 0.6 mmol) を付加した。反応混合物を、室温で 24 時間攪拌した。その結果生じた混合物を、濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

20

5. 0. 1. 148 3-(ピペラジン-1-イル)-7-(メチル (n-ブチル) アミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

【0255】

ジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中の 3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-7-(メチル (n-ブチル) アミノ)-1, 9-ジメチルフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 (25 mg) の溶液を、室温で 4 時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、トルエン (3 × 10 mL) によりすすぎ落として、真空乾燥して、表題化合物を得た。

30

1-エチル-9-メチルフェノチアジニウム-5-イウム 誘導体

1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物

5. 0. 1. 149 N-アセチル-2-エチルアニリン

【0256】

市販の 2-エチルアニリン (50 mL, 0.40 mol) を無水酢酸 (160 mL, 1.70 mol) 中に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を H₂O 中に注ぎ入れて、全体を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。併合有機抽出物を 5% NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥して (K₂CO₃)、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (60.0 g, 92%)。

40

5. 0. 1. 150 N-アセチル-2-エチル-2'-メチルジフェニルアミン

【0257】

N-アセチル-2-エチルアニリン (35.0 g, 215 mmol)、無水 Cs₂CO₃ (70.0 g, 215 mmol)、CuBr (2.86 g, 20 mmol)、KI (3.33 g, 20 mmol) および 2-プロモトルエン (78 mL, 640 mmol) の混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気下で 48 時間、175~180 °C で加熱した。冷却後、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出して、併合有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 K₂CO₃ 上で乾燥して、濾過し、濃縮乾燥した。得られた

50

粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液として酢酸エチル－ヘキサンを使用）により精製して、N－アセチル－2－エチル－2’－メチルジフェニルアミンを得た（35.4 g、65%）。

5. 0. 1. 151 2－エチル－2’－メチルジフェニルアミン

【0258】

10% KOH（72 g、1.28 mol）／EtOH（120 mL）中のN－アセチル－2－エチル－2’－メチルジフェニルアミン（32.5 g、128 mmol）溶液を攪拌し、6時間還流して、次に、H₂O中に注ぎ入れた。混合物を、酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、乾燥して（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮乾燥して、暗赤色油を得た（21.1 g、78%）。

5. 0. 1. 152 1－エチル－9－メチル－10H－フェノチアジン

【0259】

2－エチル－2’－メチルジフェニルアミン（3.0 g、14.2 mmol）に、イオウ（909 mg、28.4 mmol）およびヨウ素（601 mg、4.7 mmol）を付加した。バイアルに、排出用のバルーンを装入した。熱ブロックを予熱した（150℃）。バイアルを熱ブロック上で加熱し、15分後、温度を210℃に上げた；反応混合物を攪拌し、さらに1時間加熱した。混合物を90℃に冷却させた。暗色固体物質を混合メタノール／クロロホルム中に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液として酢酸エチル－ヘキサン）により精製して、所望の生成物を得た（790 mg、23%）。

5. 0. 1. 153 1－エチル－9－メチルフェノチアジン－5－イウム 四ヨウ化物・水和物

【0260】

無水クロロホルム（50 mL）中の1－エチル－9－メチル－10H－フェノチアジン（4.83 g、20 mmol）の溶液を、5℃で攪拌し、CHCl₃（300 mL）中のヨウ素（15.25 g、60 mmol）の溶液を3時間掛けて滴下した。その結果生じた暗色溶液を、5℃でさらに3時間攪拌し、TLCによりモニタリングした。出発物質の消失後に、その結果生じた沈澱を濾過し、大量のクロロホルムで洗浄し、一晚真空乾燥して、暗色固体を得た（9.18 g、60%）。

5. 0. 1. 154 3, 7－（ジ（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－エチル－9－メチルフェノチアジン－5－イウム ヨウ化物

【0261】

メタノール（10 mL）中の1－エチル－9－メチルフェノチアジン－5－イウム 四ヨウ化物・水和物（50 mg、0.07 mmol）の溶液、および1－メチルピペラジン（30 mg、0.3 mmol）を、室温で2時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール－クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

3－（ジメチルアミノ）－9－エチル－1－メチル－7－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェノチアジン－5－イウム ヨウ化物

5. 0. 1. 155 3－（ジメチルアミノ）－1－エチル－9－メチルフェノチアジン－5－イウム 三ヨウ化物

【0262】

無水CHCl₃（20 mL）中の9－エチル－1－メチルフェノチアジン－5－イウム 四ヨウ化物・水和物（383 mg、0.5 mmol）の攪拌混合物に、ジメチルアミン（0.5 mL、1.0 mmol、THF中2 M溶液）を4時間掛けて滴下した。その結果生じた混合物を室温で一晩混合して、濃縮乾燥した。

5. 0. 1. 156 3－（ジメチルアミノ）－1－エチル－9－メチル－7－（4－メチルピペラジン－1－イル）－フェノチアジン－5－イウム ヨウ化物

【0263】

メタノール（10 mL）中の3－（ジメチルアミノ）－1－エチル－9－メチルフェノチアジン－5－イウム 三ヨウ化物（137 mg、0.21 mmol）の溶液、および1

10

20

30

40

50

ーメチルピペラジン (30 mg、0.3 mmol) を、室温で2時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 157 3- (ジメチルアミノ) -1-エチル-9-メチル-7- (4- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0264】

メタノール (10 mL) 中の3- (ジメチルアミノ) -1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (100 mg、0.15 mmol) の溶液に、4- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イウム 塩酸塩 (115 mg、0.45 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 mL、1 mmol) を付加し、室温で2時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

5. 0. 1. 158 3- (4- (シクロプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -9-エチル-1-メチル-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0265】

アセトニトリル (10 mL) 中の3- (ジメチルアミノ) -1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (200 mg、0.30 mmol) の溶液に、4- (シクロプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イウム 塩酸塩 (114 mg、0.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 mL、1 mmol) を付加し、室温で4時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

3- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -1-エチル-9-メチル-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

5. 0. 1. 159 3- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物

【0266】

無水CHCl₃ (20 mL) 中の9-エチル-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物 (383 mg、0.5 mmol) の攪拌混合物に、ビス (2-メトキシエチル) アミン (133 mg、1.0 mmol) を4時間掛けて滴下した。その結果生じた混合物を室温で一晩攪拌して、濃縮乾燥した。

5. 0. 1. 160 3- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -1-エチル-9-メチル-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0267】

メタノール (10 mL) 中の3- (ビス (2-メトキシエチル) アミノ) -9-エチル-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物 (150 mg、0.2 mmol) の溶液、および1-メチルピペラジン (30 mg、0.3 mmol) を、室温で2時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

1-エチル-9-メチル-7- (4- (メチルスルホニル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -3- (ピロリジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

5. 0. 1. 161 1-エチル-9-メチル-3- (ピロリジン-1-イル) フェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物

【0268】

無水CHCl₃ (20 mL) 中の9-エチル-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物 (383 mg、0.5 mmol) の攪拌混合物に、ピロリジン (71 mg、1.0 mmol) を4時間掛けて滴下した。その結果生じた混合物を室温で一晩攪拌して、濃縮乾燥した。

5. 0. 1. 162 1-エチル-9-メチル-7-(4-メチルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0269】

メタノール(10 mL)中の3-(ピロリジン-1-イル)-1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物(160 mg、0.23 mmol)の溶液、4-(メチルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム 塩酸塩(150 mg、0.7 mmol)およびトリエチルアミン(0.15 mL、1 mmol)を、室温で4時間攪拌した。その結果生じた混合物を、濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

10

5. 0. 1. 163 3-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-9-エチル-1-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0270】

アセトニトリル(10 mL)中の3-(ピロリジン-1-イル)-1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物(150 mg、0.20 mmol)の溶液に、4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イウム 塩酸塩(91 mg、0.4 mmol)およびトリエチルアミン(40 mg、0.4 mmol)を付加し、室温で4時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

20

3, 7-ビス(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

5. 0. 1. 164 3-(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物

【0271】

無水CHCl₃(10 mL)中の9-エチル-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物(153 mg、0.2 mmol)の攪拌混合物に、1-Boc-1, 4-ホモピペラジン(60 mg、0.3 mmol)を2時間掛けて滴下した。その結果生じた混合物を室温で一晩攪拌して、濃縮乾燥した。

5. 0. 1. 165 3, 7-ビス(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

30

【0272】

メタノール(10 mL)中の3-(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物(100 mg、0.12 mmol)の溶液、および4-Boc-1, 4-ジアゼパン(100 mg、0.5 mmol)を、室温で4時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

3-(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

40

5. 0. 1. 166 3-(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0273】

メタノール(10 mL)中の3-(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物(100 mg、0.12 mmol)の溶液、およびピロリジン(71 mg、1.0 mmol)を、室温で4時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

3, 7-ジ(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチア

50

ジン-5-イウム トリフルオロアセテート

5. 0. 1. 167 3, 7-ジ(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0274】

ジクロロメタン(10 mL)中の3, 7-ビス(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物(75 mg、0.01 mmol)の溶液、およびトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を、50℃で3時間攪拌した。その結果生じた混合物を、washed by トルエン(2×5 mL)、ペンタン(2×5 mL)により洗浄して、濃縮乾燥した。

3-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート 10

5. 0. 1. 168 3-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物

【0275】

ジクロロメタン(10 mL)およびトリフルオロ酢酸(1.0 mL)中の3-(4-Boc-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム ヨウ化物(65 mg、0.01 mmol)の溶液を、50℃で3時間攪拌した。その結果生じた混合物をトルエン(2×5 mL)、ペンタン(2×5 mL)により洗浄して、濃縮乾燥した。

3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-モルホリノーフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 20

5. 0. 1. 169 3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-フェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物

【0276】

無水CHCl₃(20 mL)中の9-エチル-1-メチルフェノチアジン-5-イウム 四ヨウ化物・水和物(383 mg、0.5 mmol)の攪拌混合物に、1-Boc-ピペラジン(93 mg、0.5 mmol)を4時間掛けて滴下した。その結果生じた混合物を室温で一晩攪拌して、濃縮乾燥した。

5. 0. 1. 170 3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-モルホリノーフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物 30

【0277】

アセトニトリル(10 mL)中の3-(4-Boc-ピペラジニル)-1-エチル-9-メチルフェノチアジン-5-イウム 三ヨウ化物(403 mg、0.5 mmol)の溶液、およびモルホリン(70 mg、0.8 mmol)を、50℃で4時間攪拌した。その結果生じた混合物を濃縮乾燥し、メタノール-クロロホルム勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

1-エチル-9-メチル-7-モルホリノー-3-(ピペラジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート

5. 0. 1. 171 1-エチル-9-メチル-7-モルホリノー-3-(ピペラジン-1-イル)-フェノチアジン-5-イウム トリフルオロアセテート 40

【0278】

ジクロロメタン(10 mL)およびトリフルオロ酢酸(1.0 mL)中の3-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-1-エチル-9-メチル-7-モルホリノーフェノチアジン-5-イウム ヨウ化物(65 mg、0.01 mmol)の溶液を、50℃で1時間攪拌した。その結果生じた混合物をトルエン(2×5 mL)、ペンタン(2×5 mL)により洗浄して、濃縮乾燥した。

5. 0. 2 化合物の生物学的活性

5. 0. 2. 1 呼吸器ウイルス

【0279】

本発明の化合物の活性を、下記のプロトコルを用いて、以下のウイルスに関して確定 50

した：

- ・ MRC 5 細胞に関するコロナウイルス
- ・ MDC K 細胞に関するインフルエンザウイルス
- ・ HEp 2 細胞に関する呼吸器合胞体ウイルス
- ・ A549 細胞に関するアデノウイルス血清型 5
- ・ H1He1a 細胞に関するヒトラノウイルス
- ・ Vero 細胞に関する単純ヘルペスウイルス

【0280】

ウイルスを、関連ウイルスに関する標準的方法および物質を用いて、2つの対照とともに試験された化学化合物の4つの希釈液（10 μ M、2 μ M、0.4 μ Mおよび0.08 μ M）の存在下で増殖させた。感染細胞抽出物を、既知の方法を用いて収集し、感染性ウイルス濃度を、標準技法を用いて確定した。

10

【0281】

各ウェルを、TCID₅₀により滴定した。四重反復実験における4連続希釈液は、各ウェルの力価を確定することを要した。指図どおりに36の複製物を検定するために、百八（108）個の96-ウェルプレートが必要とされる。1つのウイルスに対して4つの希釈液で試験した各薬剤は、18の試料ウェルのTCID₅₀力価を要する。

5.0.2.2 サルポックスウイルス

【0282】

以下のプロトコールを用いて、サルポックスウイルスに対する活性に関して、本発明の化合物を試験した：

20

1. 100PFU／ウェルの標的用量のMPXVで、細胞を感染させた。
 2. 1時間後、ウイルス溶液を除去し、培地で細胞を洗浄して、吸引した。
 3. メチルセルロース中の化合物の連続half-log希釈液を三重反復実験ウェルに付加した；メチルセルロースは、1つの位置にウイルスを含有し、したがって隣接細胞のみが感染される半固体培地である。各プレートは、メチルセルロース・オーバーレイを有するウイルスのみのウェル（三重反復実験）の陽性対照を包含した。

4. 4日後、ウェルから培地を除去し、クリスタルバイオレットを付加して、細胞を染色した。

5. 20～30分後、細胞をddH₂Oで洗浄し、乾燥した。

30

6. プラークを計数した。

7. 化合物ウェルのプラーク数を、ウイルスのみのウェル中のプラーク数と比較して、抑制対保護の差（パーセンテージ）を確定した。

5.0.2.3 マルブルクウイルス

【0283】

本発明の化合物を、以下のプロトコールを用いて、マルブルクウイルスに対して試験した：

【0284】

5mM濃度のジメチルスルホキシド（DMSO）を、化合物のための溶媒として、ならびに対照として用いた。試験した化合物を、アルゴン下で保存した。各化合物は、バイアル中に入れておいた。24-ウェルプレートで実験を実施した。

40

細胞を伴う化合物のインキュベーション

【0285】

0日目：1mL容積の培地中に1×10⁵細胞／ウェルでベロ細胞をプレート化して（24-ウェルプレート）、一晩インキュベートした。

1日目：

1. 滅菌手順後、4つの化合物ストックの各々をDMSOで、処理ウェルで用いられるより100倍以上高い濃度に希釈した。

2. DMSOストックを、さらに、10%FBS／Pen／Strepを有するEMEM中で1：100に希釈して、1%DMSOを含有する処理液を生成した。DMS

50

O対照培地を生成するために、DMSO（化合物無含有）をEMEM（10% FBS / Pen / Strept含有）中で1%に希釈した。

3. 細胞プレート中の培地を吸引し、1 mLの化合物または対照を適切なウェルに付加した。

4. プレートを一晩インキュベートした。

2日目：

1. ウイルス希釈： MARVを、 1×10^6 pfu/mLのEMEM（10% FBS / Pen / Strept含有）の濃度に希釈した。

2. 感染：培地をウェルから取り出し、100 μ Lの希釈ウイルスを各ウェル（偽感染ウェル以外）に適用した。100 μ LのEMEM（10% FBS含有）を、偽感染ウェルに適用した。プレートを37℃で1時間インキュベートし、15分毎にプレートを静かに揺らして、細胞単一層が完全に乾燥しないようにした。

3. 細胞の洗浄および化合物の付加：1時間の感染期間後、ウェルからウイルスを吸引し、1 mLのPBSを各ウェルに付加した。PBSを吸引し、直ちに、1 mLの希釈化合物を適切なウェルに付加した。DMSO対照および偽感染ウェルには、1 mLのDMSO対照培地を入れた。

4. 重要処理：

(a) 化合物処理ウェル

(b) DMSO対照培地＋ウイルス

(c) DMSO対照培地（ウイルス無含有）（偽感染）

5. 5% CO₂下で37℃で72時間、プレートをインキュベートした。

3日目：各ウェルからできるだけ多くの培地を取り出し、-80℃で保存した。

プラークの確定

【0286】

0日目：6ウェルプレートに、2 mL容積の培地中の 2.5×10^5 個のペロ細胞／ウェルを植えた。一晩インキュベートした。

1日目：

1. 深型ウェル96ウェルプレート中で、各ウェルからの上清の6つの1：10連続希釈液を、500 μ L容積のEMEM（2% FBS含有）中で、1：10から開始して、1：6までを調製した：

(a) 540 μ LのEMEM（2% FBS含有）中に非希釈上清 60 μ Lを希釈した = 1：1。

(b) 540 μ LのEMEM（2% FBS含有）中に1：1上清 60 μ Lを希釈した = 1：2。

(c) 540 μ LのEMEM（2% FBS含有）中に1：2上清 60 μ Lを希釈した = 1：3。

(d) 540 μ LのEMEM（2% FBS含有）中に1：3上清 60 μ Lを希釈した = 1：4。

(e) 540 μ LのEMEM（2% FBS含有）中に1：4上清 60 μ Lを希釈した = 1：5。

(f) 540 μ LのEMEM（2% FBS含有）中に1：5上清 60 μ Lを希釈した = 1：6。

2. 2%アガロースを調製し、37℃水浴中に入れて、溶液が固化するのを防止した。37℃水浴中で2×EMEMを予め温めた。

(a) 必要アガロースの容積 = 12 mL / 非希釈上清試料 + 抽出物。

(b) 必要2×EMEM容積は同一である。

3. プレート化細胞から培養上清を取り出し、200 μ Lの希釈培養上清を、二重反復実験で、プレート予定表に従って、適切なウェルに付加した。

4. 各プレートを、5% CO₂下で37℃で1時間、インキュベートし、15分毎にプレートを静かに揺らした。

5. プレートを1時間インキュベートした後、2%アガロースを2×MEMと併合して、十分に混ぜ合わせた。2 mLオーバーレイを接種物を除去せずに各ウェルに静かに適用し、プレートを静かに渦巻き回転させて、接種物をオーバーレイと混ぜ合わせた。この過程を繰り返して、オーバーレイを各プレートに適用した。

6. オーバーレイを、室温で1時間、固化させた。

7. プレートを、5%CO₂下で37℃で5日間、インキュベートした。

8. 中性赤を含有する二次オーバーレイを用いて、細胞を染色し、24時間インキュベートした。

9. 各ウェル中のプレートを定量した。

5. 0. 2. 4 インフルエンザウイルス

10

【0287】

以下のプロトコルを用いて、インフルエンザウイルスに対する活性に関して、本発明の化合物を試験した：

1. MDCK (マディン・ダービー・イヌ腎臓) 細胞を、3つの96-ウェルプレート中でプレート化し(6×10⁴/ウェル)、一晚培養した。翌日、細胞を顕微鏡で検査して、集密を実証した。必要量のウェルを、1のMOIで(細胞が一晚倍加すると、1. 2×10⁵ PFU/ウェルを生じると思われる)、家禽ペストウイルス(インフルエンザ A/H7N7型(Bratislava/1979)に感染させた。200 μLのウイルス懸濁液を用いて、感染を実施した。3つのプレートはすべて、同一に処理し、三重反復実験として役立てた。各プレート上には、1つの濃度の物質を有する1つのウェル、プレート上で用いられる最高濃度のDMSOを有する3つのウェル、ならびにプレート上にある最低濃度のDMSOを有する3つのウェルが存在した。さらに、付加的物質を伴わない細胞培地を用いて培養された3つの感染ウェルが存在した。感染されていない、そしてcpe確定のためのならびに中性赤染色のための対照として役立てる12のウェルもすべてのプレート上に存在した。

20

2. 物質を希釈した後、細胞を感染させて、感染細胞上で容易にプレート化されるよう、96-ウェルプレート中でプレート化する。

3. 細胞培養インキュベータ中で、37℃で30分間、感染を実施した。

4. 感染後、細胞を感染-PBSで1回洗浄した。洗浄中、細胞単一層を顕微鏡で検査し、損傷単一層を試験から除外した。非感染ウェルを、感染-PBSで偽感染させて、これも視覚的に検査した。

30

5. すべての個々のプレート上の物質のパターンを、プレートの上部に、そしてスキームに印を付けた。

6. 希釈物質の250 μLのアリコートを用いて、細胞を16時間インキュベートした。インキュベーション時間後、細胞単一層を再び検査して、cpeをモニタリングし、記録した。

7. 第一プレートの上清を96-ウェル ELISAプレートに移して、滴定のために冷却保持して、後で同日中に実施した。

8. このプレートの細胞を、PBSで注意深く洗浄して、再び顕微鏡で検査し、次いで、中性赤(生細胞を染色する)で、37℃で3時間染色した(1 mg/20 mL MEM; 200 μL/ウェルの濃度で、中性赤を用いる)。

40

9. 相している間に、上清を1:10に希釈することにより、滴定のための希釈液が96-ウェルプレート中に生じた。非希釈上清の100 μLアリコートならびに5つの希釈液(10⁻¹~10⁻⁵)を用いて、細胞のMDCK単一層の24-ウェルを感染させた。これは、この時点で、すべての試験物質のうちの1つの独特のコピーを滴定下に過ぎないことを意味する。他の3つのプレートを、直ちに-70℃で凍結させて、滴定まで保存した。

10. PBSで注意深く3回、単一層を洗浄することにより、中性赤染色を停止し、プレートをセルロース上で乾燥させて、残留PBSを排除した。

11. プラットホームを揺らしながら、プレート上で15分間、エタノール/酢

50

酸を用いることにより、細胞から中性赤を溶解した。

12. エタノール／酢酸をELISAプレートに移して、ELISA読取器で570nmで測定した。

13. 非感染細胞を100%に設定して、生細胞のパーセンテージを算定した。

5.0.2.5 エボラウイルス

【0288】

以下のプロトコルを用いて、エボラウイルスに対する活性に関して、本発明の化合物を試験した：

化合物の濃度：10mM DMSOストック。

0日目：1mL容積の培地中に 1×10^5 細胞／ウェルでベロ細胞をプレート化して(24-ウェルプレート)、一晚インキュベートした。

1日目：化合物希釈

1. 滅菌手順後、4つの化合物ストックの各々をDMSOで、処理ウェルで用いられるより100倍以上高い濃度に希釈した。

2. DMSOストックを、さらに、10%FBS／Pen／Strepを有するEMEM中で1：100に希釈して、1%DMSOを含有する処理液を生成した。DMSO対照培地を生成するために、DMSO（化合物無含有）をEMEM（10%FBS／Pen／Strep含有）中で1%に希釈した。

3. 細胞プレート中の培地を吸引し、1mLの化合物または対照を適切なウェルに付加した。

4. プレートを一晚インキュベートした。

2日目：

1. ウイルス希釈： EBOVを、 1×10^6 pfu／mLのイーグル最小必須培地（EMEM）（10%FBS／Pen／Strep含有）の濃度に希釈した。

2. 感染：培地をウェルから取り出し、100μLの希釈ウイルスを各ウェル（偽感染ウェル以外）に適用した。100μLのEMEM（10%FBS含有）を、偽感染ウェルに適用した。プレートを37℃で1時間インキュベートし、15分毎にプレートを静かに揺らして、細胞単一層が完全に乾燥しないようにした。

3. 細胞の洗浄および化合物の付加：1時間の感染期間後、ウェルからウイルスを吸引し、1mLのPBSを各ウェルに付加した。PBSを吸引し、直ちに、1mLの希釈化合物を適切なウェルに付加した。DMSO対照および偽感染ウェルには、1mLのDMSO対照培地を入れた。

4. 重要処理：

(a) 化合物処理ウェル

(b) DMSO対照培地＋ウイルス

(c) DMSO対照培地（ウイルス無含有）（偽感染）

5. プレートをインキュベートした：5%CO₂ O下で37℃で72時間、プレートをインキュベートした。

3日目：

感染プレートから上清を取り出した：各ウェルからできるだけ多くの培地を取り出し、-80℃で保存した。

プラーク検定：

【0289】

0日目：

1. 6-ウェルプレートに、2mL容積の培地中の 2.5×10^5 個のベロ細胞／ウェルを植えた。一晚インキュベートした。

1日目：

1. 深型ウェル96-ウェルプレート中で、各ウェルからの上清の6つの1：10連続希釈液を、500μL容積のEMEM（2%FBS含有）中で、1：10から開始して、1：10⁶までを調製した：

(a) 540 μ LのEMEM (2% FBS含有) 中に非希釈上清 60 μ Lを希釈した = 1 : 10¹。

(b) 540 μ LのEMEM (2% FBS含有) 中に1 : 10¹ 上清 60 μ Lを希釈した = 1 : 10²。

(c) 540 μ LのEMEM (2% FBS含有) 中に1 : 10² 上清 60 μ Lを希釈した = 1 : 10³。

(d) 540 μ LのEMEM (2% FBS含有) 中に1 : 10³ 上清 60 μ Lを希釈した = 1 : 10⁴。

(e) 540 μ LのEMEM (2% FBS含有) 中に1 : 10⁴ 上清 60 μ Lを希釈した = 1 : 10⁵。

(f) 540 μ LのEMEM (2% FBS含有) 中に1 : 10⁵ 上清 60 μ Lを希釈した = 1 : 10⁶。

2. 2%アガロースを調製し、37℃水浴中に入れて、溶液が固化するのを防止した。37℃水浴中で2×EMEMを予め温めた。

(a) 必要アガロースの容積 = 12 mL / 非希釈上清試料 + 抽出物。

(b) 必要2×EMEM容積は同一である。

3. プレート化細胞から培養上清を取り出し、200 μ Lの希釈培養上清を、二重反復実験で、プレート予定表に従って、適切なウェルに付加した。

4. 各プレートを、5%CO₂下で37℃で1時間、インキュベートし、15分毎にプレートを静かに揺らした。

5. プレートを1時間インキュベートした後、2%アガロースを2×EMEMと併合して、十分に混ぜ合わせた。2mLオーバーレイを、接種物を除去せずに各ウェルに静かに適用し、プレートを静かに渦巻き回転させて、接種物をオーバーレイと混ぜ合わせた。この過程を繰り返して、オーバーレイを各プレートに適用した。

6. オーバーレイを、室温で1時間、固化させた。

7. プレートを、5%CO₂下で37℃で5日間、インキュベートした。

8. 中性赤を含有する二次オーバーレイを用いて、細胞を染色し、24時間インキュベートした。

9. 各ウェル中のプレートを定量した。

5. 0. 2. 6 デング熱、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎、西部ウマ脳炎、西ナイルおよびチクングニアウイルス

【0290】

以下のプロトコルを用いて、デング熱、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎、西部ウマ脳炎、西ナイルおよびチクングニアウイルスに対する活性に関して、本発明の化合物を試験した：

1. 所定の試験試料を、96-ウェルプレート全体で10倍希釈に設定した。270 μ LのHBSSとHEPESおよび2%FBS (Pen/Strepを含有) または完全培地2%FBSの混合物を、各ウェルに付加した。各横列での第一ウェルに、30 μ Lの試験試料を導入し (すなわち、1 : 10希釈液)、混合した。30 μ Lアリコートをし、第一ウェルから次のウェル等に移した。ウェル番号9までの希釈液を作って、10⁻¹ から10⁻⁹ までの一連の希釈液を提供した。移し替えの間は、先端部を必ず捨てる。

2. 一旦希釈液が準備できたら、プレートに試料番号および希釈液の標識を付けた (プレートには、感染前の任意の時間に標識を付け得る)。各希釈液を、2つのウェル上でプレート化した。希釈液を10⁻¹ ~ 10⁻⁹ にプレート化する場合、試料当たり3つのプレートを要する。

3. マイクロケム消毒薬を含有するDispo鍋上で逆さにすることにより、培地を6-ウェルプレートから取り出した。次に、100 μ Lを、ウイルス希釈液の各ウェルに付加した。二重反復実験を実行して、平均を得た。プレートを、時々揺らしながら (約15分毎)、37℃、5%CO₂ でインキュベートした。

4. オーバーレイ用の培地およびアガロースの調製 最終濃度：1×EMEM、

10% FBS、1% Pen/Strep、0.1% ゲンタマイシン（0.6% アガロース溶液中）（中性赤表を用いない細胞培養オーバーレイ参照）。約2 mLのオーバーレイを各ウェルに付加し、インキュベータに戻した（インキュベータ中に入れる前に固化させる必要はない）。37℃、5% CO₂で一晩、インキュベートした。

5. 翌日：その結果生じたプラークを、中性赤で可視化した。培地／アガロース・オーバーレイを、上記と同様に調製した。4% 中性赤溶液を、ステップ4で調製したような培地／アガロース・オーバーレイに付加した（中性赤オーバーレイ表を用いた細胞培養オーバーレイ参照）。約2 mL／ウェルを付加した。

6. 37℃、5% CO₂で一晩、プレートをインキュベートした。

7. プラークを計数した。

10

【0291】

本発明のいくつかの化合物に関する上記検定の結果は、図に示されている。当業者に理解されるように、本発明の化合物は、意外にも、驚くほど広範囲のウイルス、特に呼吸器疾患、例えば細気管支炎、感冒、クループ、インフルエンザおよび肺炎（これらに限定されない）に関連したウイルスに及ぶ強力な抗ウイルス特性を示す。特に、化合物3-（ジメチルアミノ）-1,9-ジメチル-7-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェノチアジン-5-イウムヨウ化物は、意外にも、試験した呼吸器ウイルス全体に強力な活性を示したが、これは、前例のない汎呼吸器抗ウイルス活性を実証する。多くの呼吸器疾患が、実際、多数の因子、特に多数のウイルスにより引き起こされる症候であるということを見ると、これらの結果は、本発明の化合物が、ウイルス（または多重ウイルス）が呼吸器症候、特に細気管支炎、感冒、クループ、インフルエンザおよび肺炎からなる群から選択される呼吸器症候の病因構成成分である疾患のための処置薬であり得る、ということを実証している。

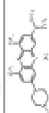
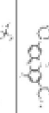
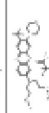
20

6 結論

【0292】

実施形態、代替的实施形態および具体例についての上記説明は、例証として示したものであって、限定的であるとみなされるべきでない。さらに、本発明の精神を逸脱しない限り、本発明の実施形態の範囲内で多数の変更および修正がなされ得るし、本発明はこのような変更および修正を包含する。

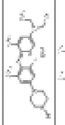
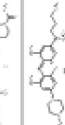
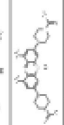
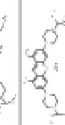
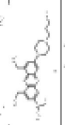
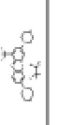
【図 1】

構造	Flu	ADV	HCoV	HSV	RHN	RSV	HCV	HIV	MPXV	RABV	DENV	EEV	VEEV	WEEV	WNV	CKGV	EBOV	MARV
	0.01-0.2														<0.1			
	0.1	2.5-10	<0.156	0.156-0.625	0.625-2.5	0.156-0.625	<1		3-10				<1		<0.01		<2.5	
	20		<1				<1	>7.5							<1			
	0.2-0.5							>0.5							<1			
	0.1-0.2														<0.1		1.25-5	
	5-20						<1	>20							<1			
	0.1-0.156	2.5-10	<0.156	0.625-2.5	>10	<0.156	1-2.5		>7.5	0.2-1			<1		<1		<0.02	
	0.5-2.5																0.02-0.078	
	0.1-0.5																0.078-0.31	
	>20																	
	<2.5						1-4		0.6-2	>10			1-7.5		1-7.5		<10	
	0.5-2.5						1-2		0.6-2	>10			>7.5				0.31-1.25	
	20*						7.5-20						>20					
	<10						7.5-20*						>20					
	2.5-10							>1					1-5		<1			
	<20							>1					>10		>10			
	<20							>20					>20		>20			

【图 2】

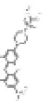
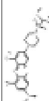
[illegible]

【図 3】

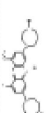
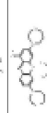
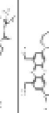
構造	Flu	ADV	HCoV	HSV	RHNV	RSV	HCV	HIV	MPXV	RABV	DENV	EEV	VEEV	WNV	CKGV	EBOV	MARV
	<1.2												<20				
	<2.4												<10				
	<2.4																
	<20																
	<0.6																
	<2.4																
	<5																
	<0.5						0.25-2.5	1-3.2					<10			0.078-0.31	
	0.5*						0.25-1	1-3.2					<20			0.078-0.31	
	0.1-2.4						0.25-1	>1					<2		<0.5	0.078-0.31	
	<10																
	<5																
	<2.4									0.2-1	<0.04	0.2-0.75	<1	0.2-0.75			
	<0.5																
	<5																
	1-5						2.5-10		0.2-0.6	1-5	<7.5		1-5			0.02-0.078	
	<1										<20		1-7.5				
	<0.6																
	<0.6																
											<20		>20				

[illegible]

【図 5】

構造	Flu	ADV	HCoV	HSV	RHNV	RSV	HCV	HIV	MPXV	RABV	DENV	EEEV	VEEV	WNV	CKGV	EBOV	MARV
	0.2-1		0.25-0.5														
	<1		1-2.5								<20		<1				
	0.04-0.2																
	>5								>7.5								
											<20		<20				
	<0.2										<20		<1				
	0.2-1																
											<20		<20				
	<0.6									<0.2	<0.04	<0.04	<0.04				
	<2.4						0.25-0.5		>7.5	0.125-0.2	<0.04	0.04-0.2	<0.04				

【図6】

	Flu	ADV	HCoV	HSV	RHNV	RSV	HCV	HIV	MPXV	RABV	DENV	EEEV	VEEV	WEEV	WNV	CKGV	EBOV	MARV
										<0.2								
										>5								
									0.2-0.6	>10								
	0.02-0.1									<0.2								
							>2.5			0.2-1							0.078-0.31	
										<0.2								

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/14

(72)発明者 リンガッパ, ビシュワナス
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 1 7, サン フランシスコ, パチェーコ ストリート
6 3 6

(72)発明者 フリーマン, ビバリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 7 0 6, オールバニー, イブリン アベニュー 4 0 9

(72)発明者 アトゥグブ, アンディー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 5 6 8, ダブリン, ペンウッド レーン 5 7 5 1

(72)発明者 キタイゴロドースキー, アナトリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 2 1, サン フランシスコ, 2 6 番 アベニュー 3
5 0, アpartment 3

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第2008/124550 (WO, A1)
英国特許第02083488 (GB, B)
国際公開第2005/054217 (WO, A1)
国際公開第2002/096896 (WO, A1)
J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN., 1983年, No.24, 1521-3
Tetrahedron, 2008年, 64, 3429-3436
Photochem. Photobiol. Sci., 2004年, 3, 653-659

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 7 9 / 2 0
A 6 1 K 3 1 / 5 4 1 5
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 3 1 / 1 2
A 6 1 P 3 1 / 1 4
A 6 1 P 3 1 / 1 6
CAplus/REGISTRY (STN)