

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3785397号

(P3785397)

(45) 発行日 平成18年6月14日(2006.6.14)

(24) 登録日 平成18年3月24日(2006.3.24)

(51) Int. Cl. F I
 CO7D 277/20 (2006.01) CO7D 277/42
 CO7D 277/42 (2006.01) CO7D 277/44
 CO7D 277/44 (2006.01) CO7D 417/10
 CO7D 417/10 (2006.01) CO7D 417/12
 CO7D 417/12 (2006.01) CO7D 417/14

請求項の数 9 (全 158 頁) 最終頁に続く

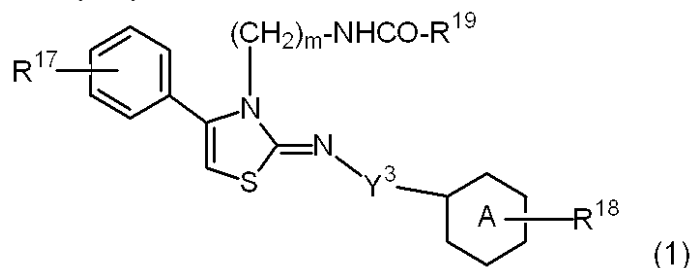
(21) 出願番号	特願2002-507796 (P2002-507796)	(73) 特許権者	000002912
(86) (22) 出願日	平成13年6月28日(2001.6.28)		大日本住友製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2001/005540		大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(87) 国際公開番号	W02002/002542	(74) 代理人	100121588
(87) 国際公開日	平成14年1月10日(2002.1.10)		弁理士 五十部 稜
審査請求日	平成17年12月6日(2005.12.6)	(72) 発明者	藤原 範雄
(31) 優先権主張番号	特願2000-198074 (P2000-198074)		大阪府八尾市太田3丁目194-1
(32) 優先日	平成12年6月30日(2000.6.30)	(72) 発明者	藤田 一司
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		大阪府高槻市宮野町9丁目12-703
早期審査対象出願		(72) 発明者	安徳 富士雄
			兵庫県西宮市丸橋町4-15-610
		(72) 発明者	菅沢 敏成
			兵庫県西宮市若山町8-35-607
		(72) 発明者	川上 肇
			兵庫県西宮市鷺林寺南町16-11
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5員環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：



10

[環 A はベンゼン環を表す。m は 2 または 3 を表す。]

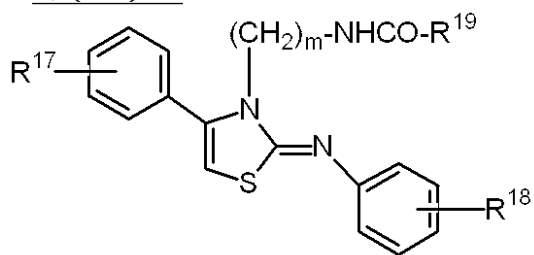
Y³ は、単結合またはカルボニルを表す。R¹⁷ は 1 または 2 個あって、ハロゲン原子、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。R¹⁸ は 1 または 2 個あって、ハロゲン原子、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。R¹⁹ は、C₁ - C₄ アルキル；水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ、モノもしくはジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C₁ - C₄ アルキル；C₁ - C₄ アルキルアミノ；または水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ、モノもしくは

20

ジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C₁ - C₄ アルキルアミノを表す。ただし、Y³ が単結合である場合、R¹⁹ はメチルではない。] で表される 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

式 (2) :



10

[m は 2 または 3 を表す。]

R¹⁷ は 1 または 2 個あって、ハロゲン原子、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。

R¹⁸ は 1 または 2 個あって、ハロゲン原子、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。

R¹⁹ は、C₁ - C₄ アルキル；水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ、モノもしくはジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C₁ - C₄ アルキル；C₁ - C₄ アルキルアミノ；または水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ、モノもしくはジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C₁ - C₄ アルキルアミノを表す。ただし、R¹⁹ はメチルではない。]

20

で表される 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

R¹⁹ が C₁ - C₄ アルキルアミノである請求項 2 記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

R¹⁷ がモルホリノである請求項 1 - 3 のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩。

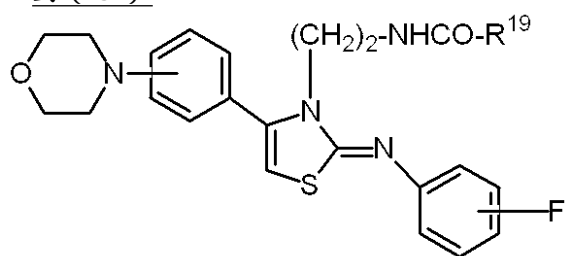
【請求項 5】

R¹⁸ がフッ素原子である請求項 1 - 4 のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩。

30

【請求項 6】

式 (3) :



40

[R¹⁹ は C₁ - C₄ アルキルアミノを表す] で表される 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩を含有する白血球浸潤阻害剤。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩を含有する炎症治療剤。

【請求項 9】

50

請求項 1 ~ 6 のいずれが記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩を含有する自己免疫疾患性炎症またはアレルギー性炎症の治療剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は新規な 5 員環化合物またはその塩およびその医薬用途に関する。さらに詳しくは、本発明は、L - スレオ - 3 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] セリンピロリジンアミドの生体内における特異的結合部位に結合し、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、それによって各種炎症の治療に有効な新規な 5 員環化合物またはその塩およびその医薬組成物に関する。

背景技術

気管支喘息における呼吸困難の実験モデルとして、アトピー性喘息患者にアレルゲンを吸入させて即時型喘息反応 (immediate asthmatic response : I A R) を起こさせる方法がとられている。すなわちアトピー性喘息患者にアレルゲンを吸入させると、約 20 分後に喘息反応 (気管支の攣縮) が起こり、2 時間ほど後には元の状態に戻る。その後、その即時型喘息反応を起こした患者を観察し続けると、約半数の例で 6 ~ 10 時間後に再び気管支の攣縮を起こすことがわかり、遅発型喘息反応 (Late asthmatic response : L A R) と名づけられた (Booji - Noord , H . et al . , J . Allergy Clin . Immunol . , 48 , 344 - 354 , 1971) 。遅発型喘息では、気管支攣縮反応が長く持続し、肺の過膨張を伴うが、この反応はステロイド剤によって強く抑制される。このことから、上記アレルゲン誘引による気管支喘息がステロイド依存性、重症の気管支喘息の呼吸困難の臨床モデルとして重要であると認識されている。即時型反応は I g E 抗体による肥満細胞活性化の結果として起こる I 型アレルギーとして、また、遅発型反応は T リンパ球と好酸球性アレルギー (好酸球性炎症) であると認識されてきた。これら即時型、遅発型の反応はアレルギー性の鼻炎、皮膚炎でも起こることが明らかとなっている (奥平 博一、medicina , 34 , 200 - 203 (1997)) 。また、気管支喘息患者にアレルゲンで遅発型喘息反応を惹起すると、肺に好酸球の集積がおこることが報告されている (Demonchy , J . G . , et al . , Am . Rev . Respir . Dis . , 131 , 373 - 376 (1985)) 。多数の気管支喘息患者の血液および喀痰中に好酸球増多が見られること、喘息死した患者の肺組織には著しい数の好酸球の浸潤が認められること、患者の気管支壁および粘液詮の中に好酸球由来の組織傷害性タンパクである major basic protein (MBP) の沈着が認められることなどから、遅発型喘息発作にともなう気道上皮の傷害に好酸球由来の産物が重要な役割を持っているとされている (Filley , W . V . , et al . , Lancet . 2 (8288) , 11 - 6 (1982)) 。

現在、気管支喘息の発症概念が、単なる可逆的な気管支攣縮から慢性炎症性疾患と捉えられるようになり、それに伴い治療法も変わってきている。1995 年米国 National Heart Lung Blood Institute (NIH / NHLBI) と WHO は、喘息を管理・予防するためのグローバルストラテジー (Global Initiative for Asthma : GINA) を発表し、それが気管支喘息患者に対処する国際的な治療指針となっている。前述の如く、比較的最近まで、気管支喘息は I g E 抗体の関与する I 型アレルギー疾患であり、肥満細胞の役割を中心にその発症機序を考え、治療薬の開発が進められてきた。しかし現在は、NIH / NHLBI の見解にみられるように、気管支喘息は気道の炎症性疾患であると位置づけられ、気管支喘息を “ 慢性上皮剥離性好酸球浸潤性気管支炎 ” として、好酸球 / T リンパ球を中心とした炎症細胞により形成される気道の炎症と捉えられている (三澤美和、日薬理誌、111 , 193 - 194 (1998)) 。上記の GINA では、これまでの欧米の治療方針が主に採用されており、第一選択薬として抗炎症剤である吸入ステロイド剤が用いられている。日本でもこのガイドラインに沿って吸入ステロイド剤を喘息治療の基本に捉えられたガイドラインを設定している (牧野 莊平監修、日本アレルギー学会、アレルギー疾患治療ガイドライン、p 3

10

20

30

40

50

- 65, ライフサイエンスメディカ(1995)。

ステロイド剤は、重症の気管支喘息、アトピー性皮膚炎に対する唯一の特効薬として位置づけられているが、強力な作用と同時に、副作用(高血圧、糖尿病、肥満、免疫抑制、白内障、精神障害、皮膚萎縮など)を併せ持つ。吸入ステロイド剤は、このような全身的な副作用を軽減する目的で開発されてきたが、吸入により投与されたステロイド剤が全身に循環していないという証明は困難であり、ステロイド剤固有の副作用への懸念は払拭されていない。最近になって、欧米では吸入ステロイド剤による副作用が報告されており、米国FDAは、気管支喘息治療用の吸入ステロイド剤およびアレルギー性鼻炎治療用の点鼻ステロイド剤に副作用の危険性に関する警告文書をおり込むように指導している(Konig, P., *Allergol. Int.*, 49, 1-6(2000))。

10

前述の如く、好酸球の病巣部への浸潤は、気管支喘息に限らず、アレルギー性皮膚炎、鼻炎の遅発型反応発症および悪化に大きな役割を演じている。しかし、好酸球の浸潤・活性化を抑制することによって気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患を治療する特効薬はステロイド剤しかなく、ステロイド剤に替わりうる副作用の少ない経口投与可能な抗炎症剤が医療現場でのぞまれている。例えば、好酸球性炎症を抑制する薬剤を開発する試みとして、好酸球前駆細胞の増殖・分化、成熟好酸球の生存延長を引き起こすインターロイキン5を中和する抗体(抗IL-5中和抗体)(Garlisi, C.G., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 12, 81-85(1999))、好酸球に特異的な接着因子Very Late Antigen 4(VLA-4)の低分子阻害剤(Haworth, D., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 126, 1751-1760(1999))、好酸球遊走を引き起こす好酸球に特異的なケモカインであるエオタキシンのレセプターであるCCR3に対する低分子アンタゴニスト(Wells, T.N.C., et al., *Inflammation Res.*, 48, 353-62, (1999))が検討されているが、ステロイド剤にかわるものとはなっていない。

20

一方、L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドは、好酸球遊走を抑制する作用を有することが知られている(Sugasawa, T. and Morooka, S., *Recent Advances in Cellular and Molecular Biology*, 3, 223-227, Peeters Press, Leuven, Belgium(1992)、Sugasawa, T. et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 21244-21252(1997)、WO 98/26065)。そのL-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドの生体内における特異的結合部位は、レセプター様の膜タンパク質であり、SMBSタンパク(SMBP)とも呼ばれている(Sugasawa, T. et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 21244-21252(1997)、WO 98/26065)。

30

従って、このSMBSタンパクに結合することによって、好酸球遊走を抑制すれば、喘息等のアレルギー疾患の治療を行うことが可能である。

発明の開示

本発明の課題は、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を抑制し、各種炎症の治療剤として有効な化合物およびそれを含有する医薬の提供にある。

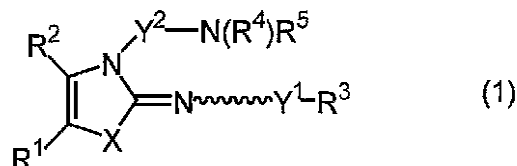
40

本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねるうちに、ラット肺膜にもSMBSが発現していることを見出すと共に、この知見とL-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドと $[^{125}I]$ ヨードシアノピンドロールが結合する性質(Sugasawa, T. et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 21244-21252(1997)、WO 98/26065)があるとの報告とを合わせて、新しい遅発性反応発症の抑制テスト方法を構築し、その方法を利用して種々の化合物をスクリーニングすることにより、ある種の5員環化合物がSMBSと結合し、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を抑制することを見出し、本発明を完成させるに至った。

50

本願発明は、以下の通りである。

[1] 式 (1) :



[X は、酸素原子または硫黄原子を表す。

R¹ は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基を表す。

10

R² は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基、または - CON(R⁶)R⁷ を表す。

R⁶ は、水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。R⁷ は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、- N(R⁶)R⁷ が環状イミノ基を表してもよい。

Y¹ は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、- CO(CH₂)_n-、- SO₂(CH₂)_n-、- CONH(CH₂)_n-、- CSNH(CH₂)_n-、または - COO(CH₂)_n- を表す。

n は 0 から 5 の整数を表す。

波線は、(E) または (Z) 配位を意味する。

20

R³ は、水素原子、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルを表す。

Y² は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。

R⁴ は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、- COOR⁸、- SO₂R⁹、- COR¹⁰、- CON(R¹¹)R¹²、- CSN(R¹³)R¹⁴、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、- C(=NH)N(R¹⁵)R¹⁶ を表す。R⁵ は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、- N(R⁴)R⁵ が環状イミノ基を表してもよい。

30

R⁸ は、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R⁹ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。

R¹⁰ は、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R¹¹ は、水素原子またはアルキルを表す。R¹² は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、- N(R¹¹)R¹² が環状イミノ基を表してもよい。R¹³ は、水素原子またはアルキルを表す。R¹⁴ は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、- N(R¹³)R¹⁴ が環状イミノ基を表してもよい。

40

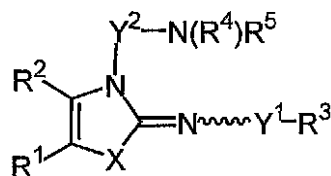
R¹⁵ は、水素原子またはアルキルを表す。R¹⁶ は水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、- N(R¹⁵)R¹⁶ が環状イミノ基を表してもよい]

で表される 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[2] Y¹ が単結合である場合には、- N(R⁴)R⁵ がアミノ、ジアルキルアミノおよびアセチルアミノではない [1] 記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[3] 式 :

50



[X は、酸素原子または硫黄原子を表す。

R¹ は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。

R² は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。

Y¹ は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH₂)_n-、または-SO₂(CH₂)_n-を表す (n は 0 から 5 の整数を表す)。

波線は (E) または (Z) 配位を意味す。

R³ は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式 5 員もしくは 6 員ヘテロ環基、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。

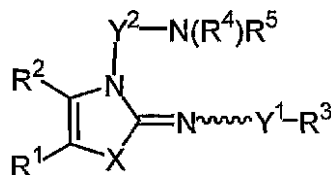
Y² は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。

R⁴ は、水素原子、アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アルキル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルキルスルホニル、または置換もしくは非置換アリールスルホニルを表す。

R⁵ は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す]

で表される [1] 記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[4] 式：



[X は、酸素原子または硫黄原子を表す。

R¹ は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子またはアミノで置換されたアルキル；アリール；

アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノ-またはジ-(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでもよい 5 員または 6 員環状イミノ基、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の 1 種または 2 種以上で置換されたアリール；

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ~ 3 個を含む 5 員もしくは 6 員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ~ 3 個を含む 5 員もしくは 6 員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。

R² は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノから選ばれる基で置換されたアルキル；アリール；

アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノ-またはジ-(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子また

10

20

30

40

50

は窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環と縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。

Y^1 は単結合；直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_5$ アルキレン；水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノ基で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_5$ アルキレン； $-CO(CH_2)_n-$ ； $-SO_2(CH_2)_n-$ を表す（ n は0から5の整数を表す）。

R^3 は、アリール；

アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノ-もしくはジ-(アルキル)アミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む単環式5員もしくは6員ヘテロ環基；

アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む単環式5員もしくは6員ヘテロ環基；

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。

Y^2 は、直鎖もしくは分枝鎖 $C_2 - C_5$ アルキレン；

水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、およびアルカノイルアミノから選ばれる基で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_2 - C_5$ アルキレン；または直鎖もしくは分枝鎖 $C_3 - C_5$ アルケニレンを表す。

R^4 は水素原子；アルカノイル；アロイル；アルキル；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子およびアミノ基から選ばれる基で置換されたアルキル；アルキルカルバモイル；アルコキシカルボニル；アルキルアミノチオカルボニル；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアルキルで置換されたのアリールスルホニルを表す。

R^5 は、水素原子；アルキル；または水酸基、ハロゲン原子およびアミノから選ばれる基で置換されたアルキルを表す]

で表される [1] 記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[5] Xが硫黄原子である [1] ~ [4] のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

10

20

30

40

50

[6] R^1 が水素原子である [1] ~ [5] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[7] R^2 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環もしくは二環式ヘテロ環基、 $-CON(R^6)R^7$ 、または置換もしくは非置換ヘテロ環基カルボニルである [1] ~ [6] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[8] R^2 が、置換もしくは非置換アリールである [1] ~ [6] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[9] Y^1 が、置換もしくは非置換アルキレン、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-CSNH(CH_2)_n-$ 、または $-COO(CH_2)_n-$ である (1) ~ (8) のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[10] Y^1 が、単結合、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ または $-COO-$ である [1] ~ [8] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[11] Y^1 が、単結合または $-CO-$ である [1] ~ [8] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[12] R^3 が、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基である [1] ~ [11] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[13] 波線が (Z) 配位を意味する [1] ~ [12] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

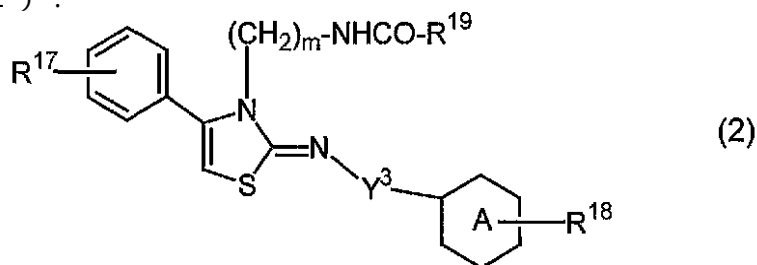
[14] Y^2 がエチレンまたはトリメチレンである [1] ~ [13] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[15] R^4 が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換アルキルアミノチオカルボニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニルである [1] ~ [14] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[16] R^4 が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルキルカルバモイルである [1] ~ [14] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[17] R^5 が水素原子である [1] ~ [15] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[18] 式 (2) :



[環 A はベンゼン環またはピリジン環を表す。m は 2 または 3 を表す。

Y^3 は、単結合またはカルボニルを表す。

R^{17} は 1 または 2 個あって、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。

R^{18} は 1 または 2 個あって、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。

R^{19} は、 $C_1 - C_4$ アルキル；水酸基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノもしくはジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された $C_1 - C_4$ アルキル； $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；または水酸基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノもしくはジ

10

20

30

40

50

(C₁ - C₄ アルキル) アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C₁ - C₄ アルキルアミノを表す]

で表される [1] 記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[19] Y³ が単結合である場合は、R^{1 9} がメチルではない [18] 記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

[20] 環 A がベンゼン環であり、(i) Y³ が単結合であり、R^{1 9} が C₁ - C₄ アルキルアミノであるか、または (i i) Y³ がカルボニルであり、R^{1 9} が C₁ - C₄ アルキルである [8] 記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグ。

10

[21] [1] ~ [20] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグからなる医薬。

[22] [1] ~ [20] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する白血球浸潤阻害剤。

[23] [1] ~ [20] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する炎症治療剤。

[24] [1] ~ [20] のいずれか記載の 5 員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する自己免疫疾患性炎症またはアレルギー性炎症の治療剤。

発明を実施するための最良の形態

20

本明細書を通して、各置換基の用語は下記の意味を有する。

「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖 C₁ - C₆ アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、2 - ブチル、3 - メチル - 2 - プロピル、1, 1 - ジメチルエチル、n - ペンチル、n - ヘキシル等が挙げられる。

「置換アルキル」における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、アミノ、モノまたはジ(アルキル)アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、カルバモイル、モノまたはジ(アルキル)カルバモイル、環状イミノ基、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリール、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、アリールアルコキシ、アリールアルキル(アルキル)アミノ、アリールスルホニル、アルキルスルホニル、カルバモイルアルコキシ、モノまたはジ(アルキル)カルバモイルアルコキシ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルバモイルアミノ等が挙げられる(ここで挙げたアルキルは、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジアルキルアミノ、水酸基で置換されてもよい。ここで挙げられたアリールは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、水酸基で置換されてもよい)。これらの1つまたは同一もしくは異なる2つ以上から選ばれる。例えば、同一または異なる上記置換基の1~3個、好ましくは1~2個で置換されたアルキルが挙げられる。R⁴における置換アルキルで、特に好ましい置換基としては、水酸基、アルコキシ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、モルホリノ、カルボキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ等が挙げられる。

30

40

「ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン原子または水酸基の1~3個で置換された直鎖もしくは分枝鎖 C₁ - C₆ アルキルが挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3 - フルオロ - 1 - プロピル、3 - フルオロ - 2 - プロピル、4 - フルオロ - 1 - ブチル、4 - フルオロ - 2 - ブチル、3 - フルオロメチル - 2 - プロピル、1, 1 - ジ(フルオロメチル)エチル、5 - フルオロ - 1 - ペンチル、6 - フルオロ - 1 - ヘキシル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - プロピル、4 - ヒドロキシ - 1 - ブチル、

50

5 - ヒドロキシ - 1 - ペンチル、6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシル等が挙げられる。

「アルコキシ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、2 - プロポキシ、 n - ブトキシ、1, 1 - ジメチルエトキシ、 n - ペンチルオキシ、 n - ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「置換アルコキシ」における置換基としては、例えば、置換アルキルにおける置換基が挙げられる。

「ハロゲン置換アルコキシ」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子の 1 ~ 3 個で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、2 - フルオロエトキシ、3 - フルオロプロポキシ、4 - フル

10

オロブトキシ等が挙げられる。
「アルキルアミノ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルで置換されたアミノが挙げられ、具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、 n - プロピルアミノ、2 - プロピルアミノ、 n - ブチルアミノ、2 - ブチルアミノ、1 - メチルプロピルアミノ、1, 1 - ジメチルエチルアミノ、 n - ペンチルアミノ、 n - ヘキシルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル 2 個で置換されたアミノが挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ - n - プロピルアミノ、ジ - n - ブチルアミノ等が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましい例としてフッ素、塩素、臭素が挙げられる。

20

「シクロアルキル」としては、例えば $C_3 - C_8$ シクロアルキルが挙げられ、具体的には、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等が挙げられる。

「置換シクロアルキル」の置換基としては、例えばアルキル、アルコキシ、水酸基等が挙げられる。

「シクロアルキルアルキル」としては、例えば $C_3 - C_8$ シクロアルキルで置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられ、具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

30

「アルコキシカルボニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルが挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n - プロポキシカルボニル、2 - プロポキシカルボニル、 n - ブトキシカルボニル、2 - ブトキシカルボニル、1 - メチルプロポキシカルボニル、1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル、 n - ペンチルオキシカルボニル、 n - ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルカノイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_7$ アルカノイルが挙げられ、具体的には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられる。

「置換アルカノイル」における置換基としては、例えば、置換アルキルにおける置換基が挙げられ、好ましくは、水酸基、アルコキシ、環状イミノ基、カルボキシ、アルコキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、アリーロキシ、アリール、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノ、アミノ、モノまたはジ(アルキル)アミノ、アリールアルキルアミノ、アロイルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルチオ、ハロゲン原子等が挙げられる。特に好ましい置換基としては、水酸基、アルコキシ、ジアルキルアミノ、モルホリノ、カルボキシ等が挙げられる。これらから任意に選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換することができ、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる。

40

「アルキルカルバモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル置換カルバモイルが挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、 n - プロピルカルバモイル、2 - プロピルカルバモイル、 n - ブチルカルバモイル、2 - ブチ

50

ルカルバモイル、3 - メチル - 2 - プロピルカルバモイル、1, 1 - ジメチルエチルカルバモイル、n - ペンチルカルバモイル、n - ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

「ジアルキルカルバモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル 2 個で置換されたカルバモイルが挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジ - n - プロピルカルバモイル、ジ - n - ブチルカルバモイル等が挙げられる。

「アルキルチオ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルチオが挙げられ、具体的には、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、2 - プロピルチオ、n - ブチルチオ、2 - ブチルチオ、1 - メチルプロピルチオ、1, 1 - ジメチルエチルチオ、n - ペンチルチオ、n - ヘキシルチオ等が挙げられる。

10

「アルキルスルフィニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニルが挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n - プロピルスルフィニル、2 - プロピルスルフィニル、n - ブチルスルフィニル、2 - ブチルスルフィニル、1 - メチルプロピルスルフィニル、1, 1 - ジメチルエチルスルフィニル、n - ペンチルスルフィニル、n - ヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、2 - プロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、2 - ブチルスルホニル、1 - メチルプロピルスルホニル、1, 1 - ジメチルエチルスルホニル、n - ペンチルスルホニル、n - ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

20

「アルキルスルファモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルスルファモイルが挙げられ、具体的には、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、n - プロピルスルファモイル、2 - プロピルスルファモイル、n - ブチルスルファモイル、2 - ブチルスルファモイル、1 - メチルプロピルスルファモイル、1, 1 - ジメチルエチルスルファモイル、n - ペンチルスルファモイル、n - ヘキシルスルファモイル等が挙げられる。

「ジアルキルスルファモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル 2 個で置換されたスルファモイルが挙げられ、具体的には、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、エチルメチルスルファモイル、ジ - n - プロピルスルファモイル、ジ - n - ブチルスルファモイル等が挙げられる。

30

「アルキルアミノチオカルボニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル置換アミノチオカルボニルが挙げられ、具体的にはメチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、n - プロピルアミノチオカルボニル、n - ブチルアミノチオカルボニル、n - ペンチルアミノチオカルボニル、n - ヘキシルアミノチオカルボニル等が挙げられる。

「アルキレン」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキレンが挙げられ、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルエチレン、2 - メチルトリメチレン、2, 2 - ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。 Y^2 における「アルキレン」の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖 $C_2 - C_6$ アルキレンが挙げられ、さらに好ましくは、直鎖もしくは分枝鎖 $C_2 - C_4$ アルキレンが挙げられ、特に好ましくは、エチレン、トリメチレンが挙げられる。

40

「置換アルキレン」における置換基としては、例えば水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、アルカノイルアミノ等が挙げられ、これらから任意に選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換することができ、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる。具体的な置換アルキレンとしては、2 - ヒドロキシトリメチレン等が挙げられる。

「アルケニレン」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_3 - C_6$ アルケニレンが挙げられ、具体的にはプロペニレン、ブテニレン、2 - ブテニレン、ペンテニレン、2 - ペンテニレン、3 - ペンテニレン等が挙げられる。

「アリール」としては、例えば $C_6 - C_{10}$ アリールが挙げられ、具体的には、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくは、フェニルが挙げられる。

50

「置換アリール」における置換基としては、例えばアルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、単環式ヘテロ環基、ハロゲン原子、カルボキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、ニトロ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノもしくはジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アリール、置換基としてアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換されたアリール等が挙げられる。好ましい置換基として、アルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、単環式ヘテロ環基、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、メチレンジオキシ等が挙げられ、特に好ましくは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、ハロゲン原子、メチレンジオキシ等が挙げられる。R¹、R² および R³ における置換アリールの置換基の好ましい例としては、アルコキシ、ジ(アルキル)アミノ、ハロゲン置換アルコキシ、環状イミノ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、メチレンジオキシ等が挙げられ、特に好ましくは、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノ、ハロゲン原子、メチレンジオキシ等が挙げられる。これらの置換基は、同一または異なって例えば1~3個がアリールに置換することができ、好ましくは、1~2個が置換することができる。

10

「置換基としてアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換されたアリール」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、2-ブチル、1-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、n-ブトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、および水酸基から選ばれる置換基の1種または2種以上、好ましくは同一または異なる1から3個、さらに好ましくは、1から2個で置換されたC₆ - C₁₀アリール(例えばフェニル、ナフチル)が挙げらる。具体的には、4-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(n-プロピル)フェニル、4-(2-プロピル)フェニル、4-(n-ブチル)フェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-(n-プロポキシ)フェニル、4-(n-ブトキシ)フェニル、4-プロモフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル等が挙げられる。

20

30

「環状イミノ基」としては、例えば、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基等が挙げられ、具体的には、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ等が挙げられる。-N(R⁶)R⁷における環状イミノ基では、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基にベンゼン環が縮環してもよい。そのような環状イミノ基の例として、例えば、ベンゾピペリジノ、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリノ等が挙げられる。

40

「単環式ヘテロ環基」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む(但し、酸素原子と硫黄原子が同時に含まれることはない)5員または6員ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル等の芳香族ヘテロ環基、ジオキサニル、ピラニル、ジオキサニル等の非芳香族ヘテロ環基等が挙げられる。好ましくは、芳香族ヘテロ環基が挙げられ、特に好ましくは、ピリジルが挙げられる。

「二環式ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~3個を含む(但し、酸素原子と硫黄原子とを同時に含むことはない)5員または6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した縮合複素環基が挙げられる。具体的には、ベ

50

ンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、フトラジニル、キノキサリニル等が挙げられる。

「置換単環式ヘテロ環基」および「置換二環式ヘテロ環基」における置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、水酸基等が挙げられる。かかる置換基は、同一または異なって1～3個が単環式ヘテロ環基に置換することができ、好ましくは1～2個置換することができる。

「アロイル」としては、例えばC₇ - C₁₁アロイルが挙げられ、具体的には、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。

「プロドラッグ」とは、生体内で加水分解されて本発明の5員環化合物を再生する化合物を言う。本発明のプロドラッグには、当業者に知られたプロドラッグ化のすべての手法で製造される化合物が含まれる。例えば、本発明の5員環化合物がカルボキシル基またはアミノ基等を有する場合、それらの基を生体内で容易に加水分解されうるエステル基またはアミド基等に誘導した化合物が、プロドラッグに相当する。5員環化合物がカルボキシル基を有している場合は、そのカルボキシル基を、メチル、エチル等のアルキル、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、2-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチルオキシメチル等のアルキルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル等のアシルオキシメチル、エチルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等のアルコキシカルボニルアルキル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等のシクロアルキルオキシカルボニルアルキル等に誘導した化合物が挙げられる。5員環化合物がアミノ基を有している場合は、そのアミノ基をアセトアミド等に誘導した化合物が挙げられる。

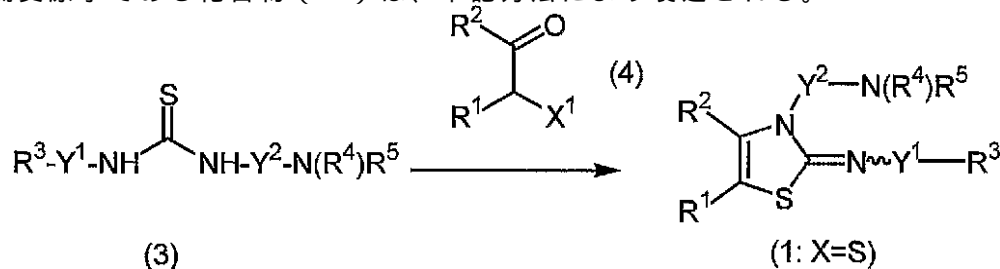
本発明の式(1)の5員環化合物は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。

本発明に含まれる化合物は、不斉を有する場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があり、光学異性体が存在しうる。本発明には、これらの各異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明には、5員環化合物またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含まれる。

本発明の式(1)の5員環化合物は以下の方法およびそれに準じた方法で製造することができる。

製造方法1

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。



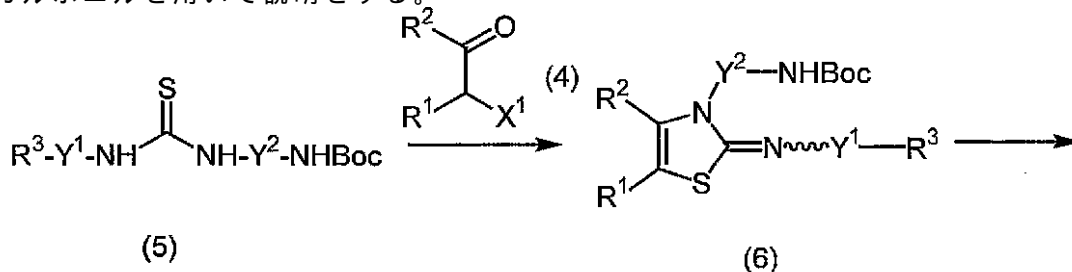
[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y¹およびY²は前記と同じ意味を有する。X¹は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す]

チオウレア化合物(3)とα-ハロケトン化合物(4)を溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、反応させることにより、Xが硫黄原子である化合物(1)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非

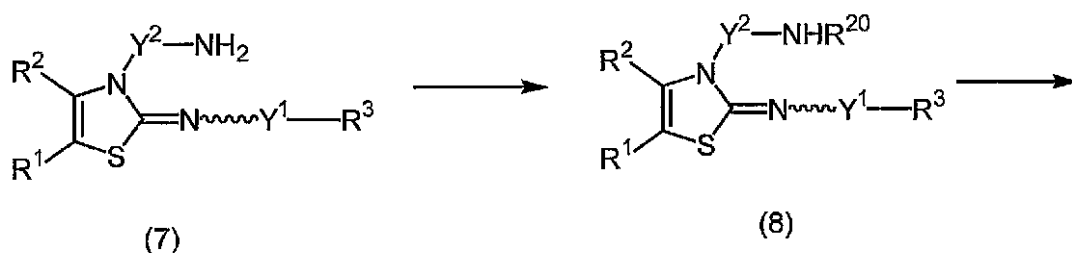
ロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

製造方法 2

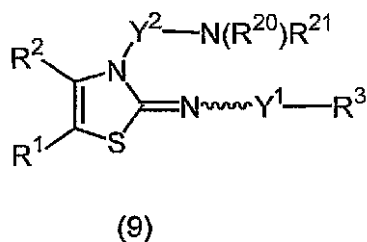
Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法によっても製造される。本製造方法は、R⁴、R⁵の導入の際、保護基が必要な場合に有効である。保護基としては、通常よく使われるアミノ基の保護基を使うことができるが、以下では、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニルを用いて説明をする。



10



20



30

[式中、R¹、R²、R³、Y¹、Y²およびX¹は前記と同じ意味を有する。R²⁰は、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アルキル、-COOR⁸、-SO₂R⁹、-COR¹⁰、-CON(R¹¹)R¹²、-CSN(R¹³)R¹⁴、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R¹⁵)R¹⁶等を表す。R²¹は、置換または非置換アルキル等を表す。Bocは、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニルを表す。R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を有する]

40

チオウレア化合物(5)と α -ハロケトン化合物(4)を溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、反応させることにより、化合物(6)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

ついで、化合物(6)を酸の存在下、溶媒中、脱保護することによって化合物(7)が得られる。酸としては、例えば、塩酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられ

50

る。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約0 から溶媒の沸点の範囲から選択される。

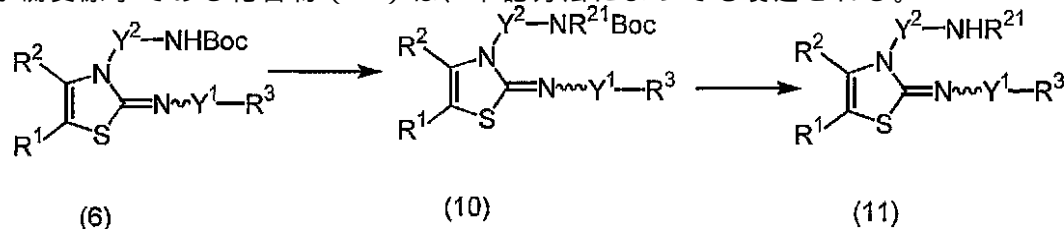
化合物(7)に、対応するハロゲン化アルキル、エステル、酸クロリド、酸無水物、クロロギ酸エステル、スルホニルクロリド、スルホン酸エステル、イソシアナートあるいはイソチオシアナート等の化合物を、塩基存在下または非存在下、溶媒中反応させることで、化合物(8)を得ることができる。かかる化合物の具体例としては、例えば、置換もしくは非置換アルカノイルハライド、置換もしくは非置換アロイルハライド、置換もしくは非置換アルキルハライド、アルキルカルバモイルハライド、ハロゲン化ギ酸アルキルエステル、アルキルスルホニルハライド、置換または非置換アリールスルホニルハライド、アルキルカルボン酸無水物、アリールカルボン酸無水物、アルキルカルボン酸アルキルエステル、アリールカルボン酸アルキルエステル、アルキルイソシアナート、アルキルイソチオシアナート等が挙げられる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

その化合物(8)を、さらに、溶媒中、塩基の存在下に、 $R^{21}-X^2$ (R^{21} は前記と同義である。 X^2 は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて、化合物(9)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。反応温度は約0 から溶媒の沸点の範囲から選択される。

化合物(7)および化合物(8)との反応において、カルボン酸を反応試薬として用いることもできる。その場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を使用することができる。

製造方法3

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法によっても製造される。

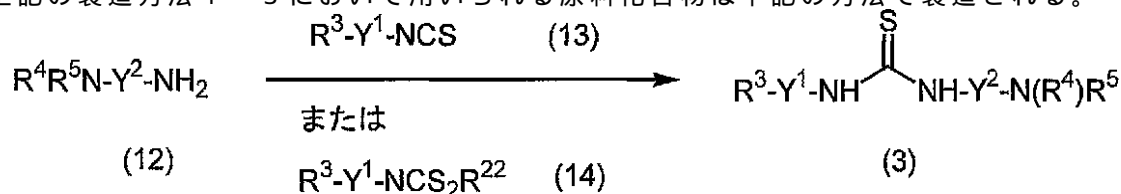


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{21} 、 Y^1 、 Y^2 およびBocは前記と同義である] 化合物(6)を溶媒中、塩基の存在下に、 $R^{21}-X^2$ (R^{21} は前記と同義である。 X^2 は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて化合物(10)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

化合物(10)を、溶媒中、酸の存在下に、脱保護することによって化合物(11)が得られる。酸としては、例えば、塩酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル溶媒、ジ

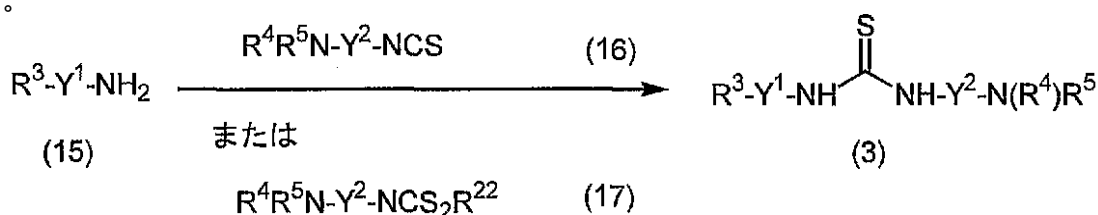
クロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約 0 から溶媒の沸点の範囲から選択される。

上記の製造方法 1 ~ 3 において用いられる原料化合物は下記の方法で製造される。



[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 および Y^2 は前記と同義である。 R^{22} はアルキルを表す]

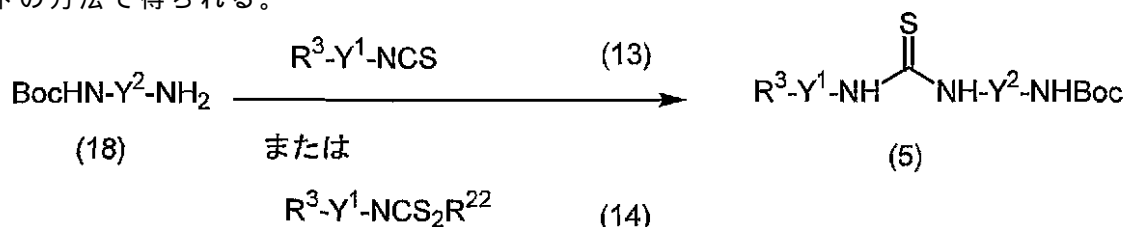
アミン化合物 (12) とイソシアナート化合物 (13) またはジチオカルバミド酸エステル (14) とを、溶媒中で、反応させてチオウレア化合物 (3) を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF 等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。



[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{22} 、 Y^1 および Y^2 は前記と同義である]

アミン化合物 (15) とイソシアナート化合物 (16) またはジチオカルバミド酸エステル (17) とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物 (3) を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF 等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される

2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル等で保護されたチオウレア化合物 (5) は以下の方法で得られる。



[式中、 R^3 、 R^{22} 、 Y^1 、 Y^2 および Boc は前記と同義である]

アミン化合物 (18) とイソシアナート化合物 (13) またはジチオカルバミド酸エステル (14) とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物 (5) を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF 等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される

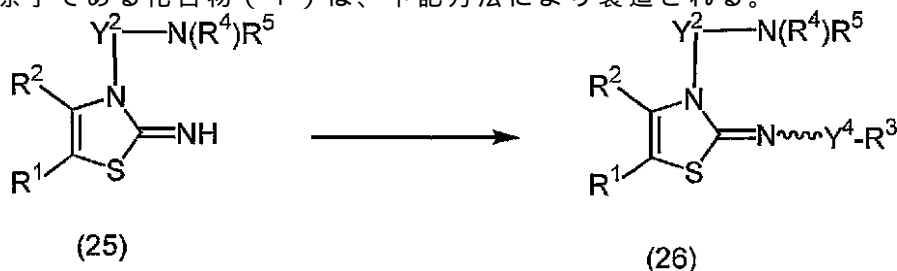
示される化合物と反応させて、化合物(22)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

化合物(22)を5硫化りん等、硫化試薬と反応させて、化合物(23)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

ついで、化合物(23)を溶媒中、 $R^3 - Y^1 - NH_2$ (R^3 および Y^1 は前記と同義である)で示される化合物と反応させて、化合物(24)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

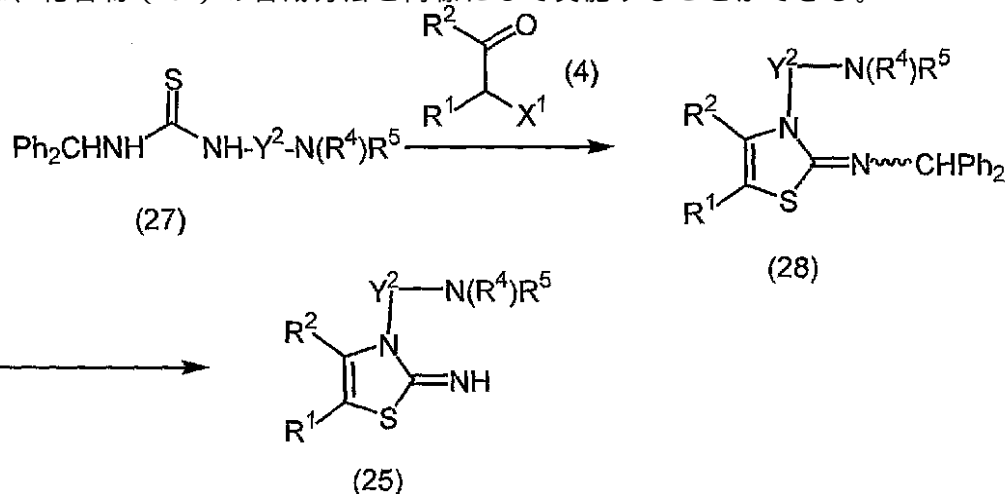
製造方法5

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および Y^2 は前記と同義である。 Y^4 は、置換もしくは非置換アルキレン、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-CSNH(CH_2)_n-$ 、または $-COO(CH_2)_n-$ を表す]

イミン化合物(25)に、対応するハロゲン化アルキル、エステル、酸クロリド、酸無水物、クロロ酸エステル、スルホニルクロリド、スルホン酸エステル、イソシアナートまたはイソチオシアナート等の化合物を、塩基存在下または非存在下、溶媒中反応させることで、あるいはカルボン酸を反応させることで、化合物(26)を得ることができる。本反応は、化合物(8)の合成方法と同様にして実施することができる。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Y^2 および X^1 は前記と同義である]

上記反応では、保護基としてジフェニルメチル基で保護されたチオウレア化合物(27)を用いた化合物(25)の製造方法の例を示す。製造方法1と同様にして、保護されたチオウレア化合物(27)とハロケトン化合物(4)を反応することにより、化合物(

10

20

30

40

50

28)を得ることができる。化合物(28)の保護基を、溶媒中、酸触媒を作用させて脱保護することで、化合物(25)を得ることができる。酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸等が挙げられる。溶媒としては、例えば、エーテル、THF等のエーテル溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、酢酸、水等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、グリーンら(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.)の文献に詳しく記されている。

10

また、5員環化合物を形成した後に、官能基を他の官能基に変換することもできる。この変換においては、通常、有機化学において用いられる方法を使用することができる。これらの方法は、例えば、以下の本に記載されている。

「実験化学講座」 19-26巻(1992年、丸善)

「精密有機合成」(1983年、南江堂)

Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)

Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)

20

Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)

Survey of Organic Syntheses, Vol. 1-2 (1970, 1977, John Wiley & Sons)

具体的には、エステル基、カルボキシル基、アミド基、水酸基、エーテル基等を相互に変換することができ、ハロゲン原子をアミノ基に、アミノ基をウレア基に、変更することができる。

本発明の5員環化合物(1)またはそれを製造するための中間体は、通常の方法で精製することができる。また、本発明の5員環化合物(1)またはそれを製造するための中間体に異性体が存在する場合は、同様に精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィ、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

30

光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割法が挙げられる。光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体がアミノ基等の塩基性置換基を有する場合は、例えば、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させる方法がある。本発明化合物またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば、フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させる方法も採用できる。上記光学分割法において塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ

40

50

結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

本発明の式(1)の5員環化合物もしくはその塩またはそれらのプロドラッグは、医薬として有用であり、特に好酸球、リンパ球などの白血球の浸潤抑制作用を有する。それによって、自己免疫疾患性炎症、アレルギー性炎症、急性炎症、細胞浸潤性のその他の炎症性疾患等の治療剤として有用である。ここで、自己免疫疾患性炎症としては、例えば、リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、I型糖尿病等が挙げられる。アレルギー性炎症としては、例えば、気管支喘息、炎症性腸疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎等が挙げられる。気管支喘息においては、本5員環化合物等は、特に遅発型喘息に有用である。急性炎症としては、例えば炎症性肺疾患等が挙げられる。その他の炎症性疾患としては、例えば好酸球増多症、好酸球性血管炎、好酸球性肉芽腫、移植拒絶、腫瘍転移等が挙げられる。抗炎症剤として使用する場合は、炎症性疾患の治療剤として用いられているステロイド剤と併用することができ、その治療効果が増強され、また、副作用の強いステロイド剤の減量や脱離が可能となる。アレルギー疾患治療剤として使用する場合は、抗アレルギー剤（化学伝達物質遊離阻害剤、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、抗トロンボキサン剤など）や、気管支喘息においては気管支拡張剤（テオフィリンなどのキサンチン系製剤、刺激剤）、抗コリン剤との併用が可能である。リウマチ等の自己免疫疾患の治療剤として使用する場合は、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤などの非ステロイド系抗炎症剤との併用が可能である。

本発明の5員環化合物もしくはその塩またはそれらのプロドラッグは、経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル剤、錠剤、ピル、散剤、カシェ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤を用いて製剤化される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。

カプセル剤は、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共にカプセル中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは/およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、増粘することによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

10

20

30

40

50

局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤および担体と混合し製造できる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および/またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

ローションは、水性または油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

10

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。

本発明の化合物はまた、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与することもできる。

投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約2～約500mgの範囲、特に好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約200mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

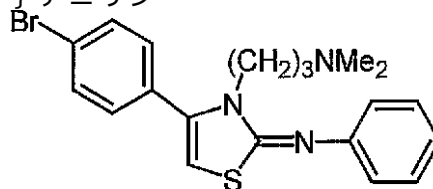
20

実施例

つぎに実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

実施例 1

N - { 4 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] チアゾール - 2 (3 H) - イリデン } アニリン



30

後記参考例 3 で得られる N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N ' - フェニルチオウレア (800 mg)、2 - ブロモ - 4 ' - ブロモアセトフェノン (1.09 g) とエタノール (30 ml) の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。9 時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール (50 : 1)) で精製した。イソプロピルアルコールから結晶化を行い、標題化合物 (830 mg) を得た。

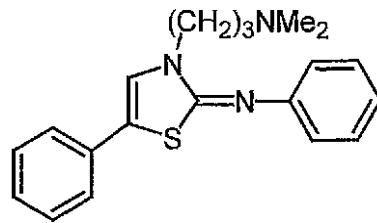
融点 : 110 - 111

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.79 (2 H , m) , 2.11 (6 H , s) , 2.52 (2 H , t , J = 7.0) , 3.92 (2 H , t , J = 7.0) , 5.74 (1 H , s) , 7.02 - 7.09 (3 H , m) , 7.26 - 7.37 (4 H , m) , 7.58 (2 H , d , J = 8.4)

40

実施例 2

N - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 5 - フェニルチアゾール - 2 (3 H) - イリデン } アニリン



後記参考例3で得られるN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-フェニルチオウレア(650mg)、2-ブロモ-2-フェニルアセトアルデヒド(600mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(11ml)を用い、実施例1と同様に反応を行い標題化合物(497mg)を得た。

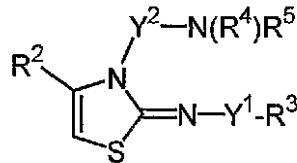
融点: 84-86

¹H-NMR(CDCl₃): 2.01(2H, m), 2.26(6H, s), 2.37(2H, t, J=6.8), 3.98(2H, t, J=6.8), 6.97(1s, s), 7.03-7.38(10H, m)

実施例3~7

実施例1と同様の方法により、各種-プロモケトンとチオウレアを反応させて表1に示される化合物を得た。

表1

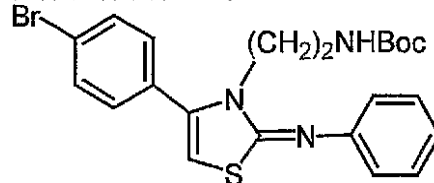


実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点°C
3	フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NMe ₂	86%	56-58
4	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NMe ₂	100%	63-65
5	4-ブ ^o ロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NMe ₂	58%	126-128
6	4-ブ ^o ロモフェニル	2-ピ ^o リジル	(CH ₂) ₃ NMe ₂	41%	127-128
7	4-ブ ^o ロモフェニル	ベンゾ ^o イル	(CH ₂) ₃ NMe ₂	34%	100-102

実施例8

N-[3-(2-アミノエチル)-4-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

(1) t-ブチル2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]エチルカルバメート



参考例1で得られるt-ブチル2-[(アニリノカルボチオイル)アミノ]エチルカルバメート(1.5g)、2-ブロモ-4'-ブロモアセトフェノン(1.55g)、炭酸カリウム(772mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(38ml)の混合物を窒素雰囲気下80において加熱攪拌した。2時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1)]で精製した。イソプロピルアルコールから結

10

20

30

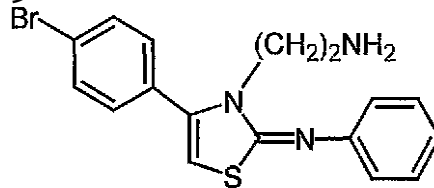
40

50

晶化を行い、標題化合物 (2 . 4 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 3 (9 H , s) , 3 . 3 8 (2 H , m) , 3 . 9 4 (2 H , t , J = 5 . 5) , 5 . 7 7 (1 H , s) , 5 . 9 1 (1 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 1 2 (3 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 8 (4 H , m) , 7 . 5 9 (2 H , d , J = 8 . 4)

(2) N - [3 - (2 - アミノエチル) - 4 - (4 - プロモフェニル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン



10

t - ブチル 2 - [4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] エチルカルバメート (1 . 5 g) 、 トリフルオロ酢酸 (1 0 m l) と水 (5 m l) の混合物を室温において2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。n - ヘキサンを加えて結晶化し、標題化合物 (9 3 7 m g) を得た。

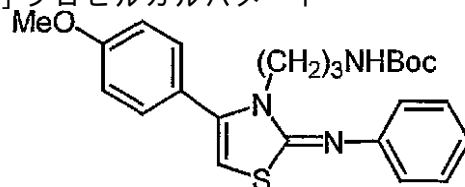
融点 : 5 8 - 6 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2 . 9 3 (2 H , t , J = 6 . 6) , 3 . 8 7 (2 H , t , J = 6 . 6) , 5 . 7 6 (1 H , s) , 7 . 0 4 - 7 . 0 8 (3 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 3 7 (4 H , m) , 7 . 5 9 (2 H , d , J = 8 . 4) 実施例 9

20

N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン

(1) t - ブチル 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート



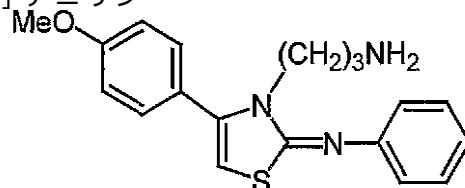
30

参考例 4 で得られる t - ブチル 3 - [(アニリノカルボチオイル) アミノ] プロピルカルバメート (3 0 9 m g) 、 2 - プロモ - 4 ' - メトキシアセトフェノン (2 5 2 m g) 、 炭酸カリウム (3 3 9 m g) とエタノール (8 m l) を用い実施例 8 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (4 2 9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 6 4 (2 H , m) , 3 . 0 7 (2 H , m) , 3 . 8 6 (3 H , s) , 3 . 9 5 (2 H , t , J = 6 . 6) , 5 . 7 4 (1 H , s) , 5 . 8 7 (1 H , m) , 6 . 9 7 - 7 . 3 7 (9 H , m)

(2) N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン

40



t - ブチル 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート (4 0 0 m g) と 4 N - 塩化水素ジオキサン溶液 (8 m l) の混合物を室温において2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え不溶の塩を濾別し、標題化合物 (3 7 9 m g) を塩酸塩として得た。

融点 : 2 1 5 - 2 1 8

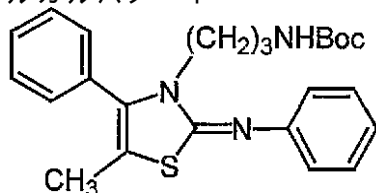
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、フリーアミノ体) : 1.70 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.6$), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$), 5.70 (1H, s), 6.94 - 7.10 (5H, m), 7.26 - 7.36 (4H, m)

実施例 10

N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 5 - メチル - 4 - フェニルチアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン

(1) t - ブチル 3 - [5 - メチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート



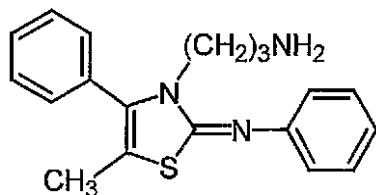
10

参考例 4 で得られる t - ブチル 3 - [(アニリノカルボチオイル) アミノ] プロピルカルバメート (300 mg)、2 - ブロモ - プロピオフェノン (227 mg) とエタノール (8 ml) の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。2 時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル (8 : 2)) で精製し、標題化合物 (389

20

mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.91 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J = 6.4$), 6.04 (1H, m), 7.02 - 7.49 (10H, m)

(2) N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 5 - メチル - 4 - フェニルチアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン



30

t - ブチル 3 - [5 - メチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート (370 mg) と 4 N - 塩化水素ジオキサン溶液 (4 ml) を用い、実施例 9 (2) と同様にして反応を行い、標題化合物 (327 mg) を塩酸塩として得た。

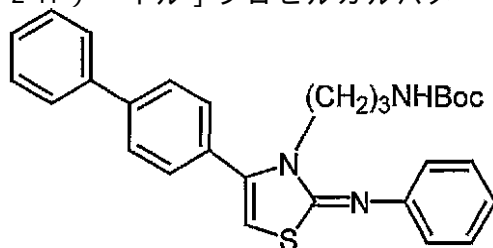
融点 : 240 - 243

実施例 11

N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン

(1) t - ブチル 3 - [4 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート

40



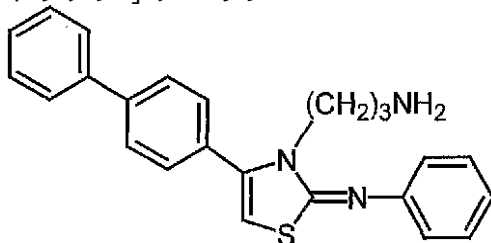
参考例 4 で得られる t - ブチル 3 - (アニリノカルボチオイルアミノ) プロピルカルバメート (200 mg)、2 - ブロモ - 4 ' - フェニルアセトフェノン (197 mg) とエ

50

タノール (4 m l) を用い、実施例 1 0 (1) と同様に反応を行い標題化合物 (2 7 5 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 9 (9 H , s) , 1 . 6 9 (2 H , m) , 3 . 1 1 (2 H , m) , 4 . 0 2 (2 H , t , J = 6 . 4) , 5 . 8 4 (1 s , s) , 5 . 8 7 (1 H , m) , 7 . 0 4 - 7 . 1 8 (3 H , m) , 7 . 3 3 - 7 . 4 8 (7 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 7 0 (4 H , m)

(2) N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン



10

t - ブチル 3 - [4 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート (2 3 3 m g) と 4 N - 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) の混合物を室温において 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物 (1 8 5 m g) を得た。

20

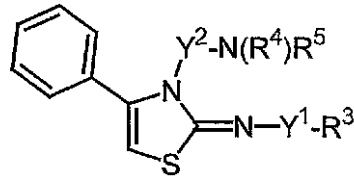
融点 : 5 0 - 5 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 7 4 (2 H , m) , 2 . 6 9 (2 H , t , J = 6 . 6) , 4 . 0 2 (2 H , t , J = 6 . 6) , 5 . 8 1 (1 H , s) , 7 . 0 4 - 7 . 1 1 (3 H , m) , 7 . 3 3 - 7 . 4 7 (7 H , m) , 7 . 4 8 - 7 . 6 9 (4 H , m)

実施例 1 2 ~ 1 4 9

実施例 8 ~ 1 0 または 1 1 と同様の方法により、各種 - プロモケトンとチオウレアを反応させて表 2 ~ 表 1 2 に示される化合物を得た。

表 2



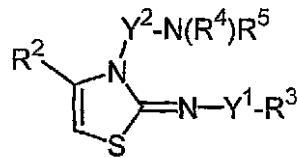
実施例	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点°C
12	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	68%(塩酸塩)	251-254
13	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	93%(塩酸塩)	260-261
14	3-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	86%(塩酸塩)	228-231
15	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	97%(塩酸塩)	252-254
16	2,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	72%(塩酸塩)	240-244
17	3,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	60%(塩酸塩)	226-228
18	2,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	61%(塩酸塩)	243-246
19	3,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	63%(塩酸塩)	233-236
20	2-クロロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	86%(塩酸塩)	249-251
21	4-クロロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	69%(塩酸塩)	255-258
22	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	67%(塩酸塩)	250-252
23	2-ピリジニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	35%(塩酸塩)	208-211
24	3-ピリジニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	73%(塩酸塩)	208-210
25	4-ピリジニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	30%(塩酸塩)	212-216
26	フェニル	CH ₂ CH(OH)- CH ₂ NH ₂	69%	油状物
27	フェニル	(CH ₂) ₂ CH- (OH)CH ₂ NH ₂	84%	油状物
28	ベンジニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	27%(塩酸塩)	65-67

10

20

30

表 3



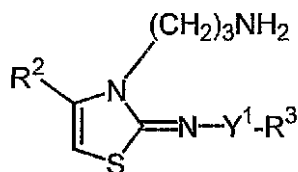
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点°C
29	2-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (塩酸塩)	170- 174
30	2-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	60% (塩酸塩)	156- 162
31	2-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	96% (塩酸塩)	222- 225
32	3-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	70% (塩酸塩)	197- 200
33	3-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	89% (塩酸塩)	234- 237
34	3-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	98% (塩酸塩)	240- 241
35	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	99% (塩酸塩)	220- 222
36	4-メトキシフェニル	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	82% (塩酸塩)	218- 220
37	4-メトキシフェニル	3-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	80% (塩酸塩)	223- 225
38	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	91% (塩酸塩)	255- 257
39	4-メトキシフェニル	2,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	100% (塩酸塩)	248- 250
40	4-メトキシフェニル	2,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	89% (塩酸塩)	249- 250
41	4-メトキシフェニル	3,4,5-トリメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	68% (塩酸塩)	237- 238
42	4-メトキシフェニル	2-ヒドロキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	53% (塩酸塩)	154- 158

10

20

30

表 4



実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
43	4-メトキシフェニル	3-ヒドロキシフェニル	86% (塩酸塩)	170-174
44	4-メトキシフェニル	4-ヒドロキシフェニル	100% (塩酸塩)	261-262
45	4-メトキシフェニル	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	86% (塩酸塩)	248-250
46	4-メトキシフェニル	4-フルオロフェニル	100% (塩酸塩)	250-256
47	4-メトキシフェニル	5-メトキシ-2-ピリジル	100% (塩酸塩)	83-88
48	4-メトキシフェニル	ベンジル	51% (塩酸塩)	油状物
49	4-メトキシフェニル	フェチル	18% (塩酸塩)	205-208
50	4-メトキシフェニル	3-フェニルプロピル	8% (塩酸塩)	油状物
51	4-メトキシフェニル	4-ピリジルメチル	41% (塩酸塩)	アモルファス
52	4-メトキシフェニル	2-(4-ピリジル)エチル	27% (塩酸塩)	129-132
53	4-(メチルチオ)フェニル	4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル	58% (塩酸塩)	240-241
54	3, 4-ジメトキシフェニル	フェニル	100% (塩酸塩)	256-258
55	3, 4-ジメトキシフェニル	3-メトキシフェニル	97% (塩酸塩)	218-220
56	3, 4-ジメトキシフェニル	4-メトキシフェニル	100% (塩酸塩)	246-247
57	3, 4-ジメトキシフェニル	2, 4-ジメトキシフェニル	97% (塩酸塩)	235-238
58	3, 4-ジメトキシフェニル	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	69% (塩酸塩)	243-245
59	3, 4-ジメトキシフェニル	4-フルオロフェニル	62% (塩酸塩)	240-244

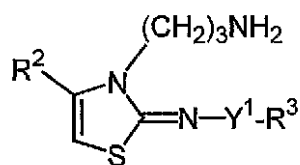
10

20

30

40

表 5



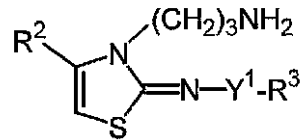
実施例	R^2	$\text{Y}^1\text{-R}^3$	収率	融点 $^{\circ}\text{C}$
60	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	フェニル	96% (塩酸塩)	135-139
61	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	4-メトキシフェニル	97% (塩酸塩)	233-235
62	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	2, 4-ジメトキシフェニル	86% (塩酸塩)	233-236
63	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	87% (塩酸塩)	230-233
64	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	4-フルオロフェニル	76% (塩酸塩)	232-233
65	4-(メタンアルコール)フェニル	フェニル	87% (塩酸塩)	156-160
66	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	フェニル	61% (塩酸塩)	226-228
67	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	2-メトキシフェニル	90% (塩酸塩)	248-251
68	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	3-メトキシフェニル	100% (塩酸塩)	247-250
69	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	37% (塩酸塩)	256-259

10

20

30

表 6



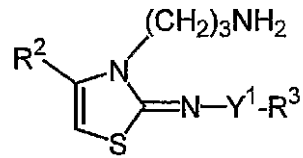
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
70	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2,4-ジメチキソフェニル	70% (塩酸塩)	220-224
71	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	3,4,5-トリメチキソフェニル	55% (塩酸塩)	66-70
72	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2,3-(メチレンジオキシ)フェニル	74% (塩酸塩)	230-232
73	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	62% (塩酸塩)	242-245
74	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2-メチキソ-4,5-(メチレンジオキシ)フェニル	100% (塩酸塩)	248-251
75	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2-メチキソ-4-(トリフルオロメチキソ)フェニル	69% (塩酸塩)	237-238
76	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2-(トリフルオロメチキソ)フェニル	98% (塩酸塩)	233-236
77	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	4-(トリフルオロメチキソ)フェニル	82% (塩酸塩)	232-234
78	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	4-クロロ-2-メチキソフェニル	82% (塩酸塩)	254-256
79	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	4-クロロ-2,5-ジメチキソフェニル	93% (塩酸塩)	235-237

10

20

30

表 7



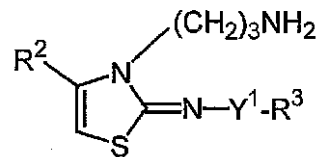
実施例	R^2	$\text{Y}^1\text{-R}^3$	収率	融点 $^{\circ}\text{C}$
80	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	2,4-ジ ^o クロロ-6-メキシフェニル	76%(塩酸塩)	172-176
81	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-クロロ-2,6-ジ ^o メキシフェニル	98%(塩酸塩)	174-178
82	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-クロロ-2-メキシ-5-メチルフェニル	89%(塩酸塩)	210-213
83	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-ニトロ-2-メキシフェニル	70%(塩酸塩)	226-228
84	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-メチルフェニル	84%(塩酸塩)	252-253
85	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-(トリフルオロメチル)フェニル	56%(塩酸塩)	209-212
86	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	2-ブ ^o ロモ-4-(トリフルオロメキシ)フェニル	80%(塩酸塩)	154-159
87	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-ブ ^o ロモ-2-(トリフルオロメキシ)フェニル	12%(塩酸塩)	244-246
88	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	4-フルオロフェニル	74%(塩酸塩)	225-226
89	3,4-(メチレンジ ^o キシ)フェニル	3,4-ジ ^o フルオロフェニル	35%(塩酸塩)	216-218

10

20

30

表 8



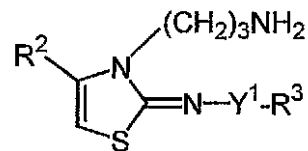
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
90	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2,4-ジフルオロフェニル	45%(塩酸塩)	244-246
91	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2,4,6-トリフルオロフェニル	100%(塩酸塩)	232-234
92	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	4-フルオロ-2-ニトロフェニル	72%(塩酸塩)	225-229
93	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	2,4-ジクロロフェニル	91%(塩酸塩)	166-173
94	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	5-イソキリル	86%(塩酸塩)	255-259
95	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル	8-キリル	78%(塩酸塩)	182-184
96	4-(トリフルオロメキシ)フェニル	2-メキシ-4-(トリフルオロメキシ)フェニル	82%(塩酸塩)	137-139
97	4-(トリフルオロメキシ)フェニル	2-メキシ-4-ニトロフェニル	53%(塩酸塩)	100-104
98	4-(トリフルオロメキシ)フェニル	4-クロロ-2,5-ジメキシフェニル	59%(塩酸塩)	84-88
99	4-(メタンсульホニル)フェニル	4-メキシフェニル	59%(塩酸塩)	243-245

10

20

30

表 9



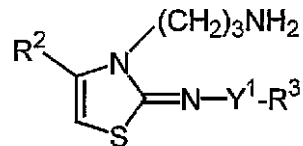
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
100	4-フルオロフェニル	フェニル	73%(塩酸塩)	234-237
101	4-フルオロフェニル	3-メトキシフェニル	93%(塩酸塩)	227-230
102	4-フルオロフェニル	4-メトキシフェニル	59%(塩酸塩)	252-254
103	4-フルオロフェニル	2, 4-ジメトキシフェニル	100% (塩酸塩)	108-112
104	4-フルオロフェニル	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	90% (塩酸塩)	アモルファス
105	4-フルオロフェニル	2-メトキシ-4, 5-(メチレンジオキシ)フェニル	60% (塩酸塩)	243-244
106	4-フルオロフェニル	4-クロロ-2-メトキシフェニル	100% (塩酸塩)	199-202
107	4-フルオロフェニル	4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル	51% (塩酸塩)	228-230
108	4-フルオロフェニル	4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル	86% (塩酸塩)	221-223
109	4-フルオロフェニル	4-ニトロ-2-メトキシフェニル	60% (塩酸塩)	68-73
110	4-フルオロフェニル	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	100% (塩酸塩)	238-241
111	4-フルオロフェニル	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	68% (塩酸塩)	226-228

10

20

30

表 10



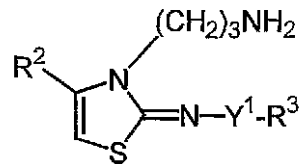
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
112	4-フルオロフェニル	4-メチルフェニル	70% (塩酸塩)	254-256
113	4-フルオロフェニル	4-(トリフルオロメチル)- フェニル	15% (塩酸塩)	218-219
114	4-フルオロフェニル	2-フルオロフェニル	64% (塩酸塩)	244-246
115	4-フルオロフェニル	3-フルオロフェニル	68% (塩酸塩)	235-237
116	4-フルオロフェニル	4-フルオロフェニル	57% (塩酸塩)	241-244
117	4-フルオロフェニル	2, 4, 6-トリフルオロ- フェニル	100% (塩酸塩)	256-259
118	4-フルオロフェニル	3, 4-ジフルオロフェニル	27% (塩酸塩)	228-230
119	4-フルオロフェニル	2, 4-ジフルオロフェニル	81% (塩酸塩)	235-237
120	4-フルオロフェニル	4-フルオロ-2- ニトロフェニル	61% (塩酸塩)	184-190
121	4-フルオロフェニル	2, 4-ジクロロフェニル	97% (塩酸塩)	232-234
122	4-フルオロフェニル	2-ピリジニル	91%	油状物
123	4-クロロフェニル	フェニル	91% (塩酸塩)	230-232
124	4-クロロフェニル	2-ピリジニル	89%	82-85
125	4-クロロフェニル	5-メトキシ-2-ピリジニル	84%	145-148
126	4-クロロフェニル	5-メチル-2-ピリジニル	83%	125-127

10

20

30

表 1 1



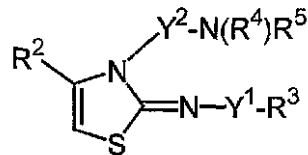
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点°C
127	4-クロロフェニル	フェニル	29% (塩酸塩)	187-189
128	4-クロロフェニル	3-フェニルプロピル	36%	油状物
129	4-クロロフェニル	3-ピリジルメチル	47% (塩酸塩)	86-90
130	4-クロロフェニル	4-ピリジルメチル	61%	油状物
131	3, 4-ジクロロフェニル	フェニル	70% (塩酸塩)	195-197
132	4-ブロモフェニル	フェニル	53% (塩酸塩)	241-242
133	4-ニトロフェニル	フェニル	90% (塩酸塩)	222-224
134	4-ブロモフェニル	ベンゼンスルホニル	45% (塩酸塩)	125-130
135	4-(メトキシカルボニル)-フェニル	フェニル	95% (塩酸塩)	161-165
136	2-ナフチル	フェニル	89%	油状物
137	4-ヒドロキシフェニル	フェニル	56% (塩酸塩)	250-252
138	4-(メチルチオ)フェニル	フェニル	99% (塩酸塩)	190-193
139	4-(メチルチオ)フェニル	4-メトキシフェニル	89% (塩酸塩)	250-252
140	4-(メチルチオ)フェニル	2, 4-ジメトキシフェニル	98% (塩酸塩)	244-246
141	4-(メチルチオ)フェニル	2, 5-ジメトキシフェニル	92% (塩酸塩)	238-241

10

20

30

表 1 2

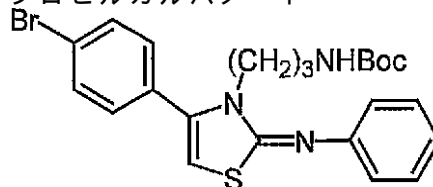


実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点°C
142	3, 4-ジメトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (塩酸塩)	231- 233
143	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	76% (塩酸塩)	210- 211
144	4-フルオロフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (塩酸塩)	224- 236
145	4-(メタンホルムル)- フェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	84% (塩酸塩)	220- 222
146	4-ブロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₄ NH ₂	77%	127- 129
147	4-ブロモフェニル	2-ピリジル	(CH ₂) ₄ NH ₂	67%	93- 95
148	4-ブロモフェニル	3-ピリジル	(CH ₂) ₄ NH ₂	82%	アモルファス
149	4-ブロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₅ NH ₂	95%	油状物

実施例 1 5 0

N - { 4 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - [(3 - メチルアミノ) プロピル] チアゾール - 2 (3 H) - イリデン } アニリン

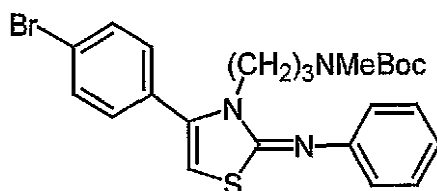
(1) t - ブチル 3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート



参考例 4 で得られる t - ブチル 3 - (アニリノカルボチオイルアミノ) プロピルカルバメート (3 g)、2 - ブロモ - 4 ' - ブロモアセトフェノン (2 . 9 7 g)、炭酸カリウム (2 . 0 1 g) と N , N - ジメチルホルムアミド (7 5 m l) を用い、実施例 8 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (2 . 9 0 g) を得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 6 5 (2 H , m) , 3 . 0 8 (2 H , m) , 3 . 9 3 (2 H , t , J = 6 . 6) , 5 . 7 3 (1 H , m) , 5 . 7 9 (1 H , s) , 7 . 0 4 - 7 . 1 4 (3 H , m) , 7 . 2 4 - 7 . 3 7 (4 H , m) , 7 . 6 0 (2 H , d , J = 8 . 4)

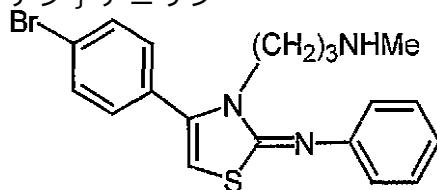
(2) t - ブチル 3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル (メチル) カルバメート



t - ブチル 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート (2 5 0 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m l) に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム (2 6 m g 、 6 0 % オイルディスパージョン) を添加し 1 5 分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (4 1 μ l) を加え室温に戻し 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル (1 0 : 1)) で精製し、標題化合物 (2 4 9 m g) を無色オイルとして得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 4 0 (9 H , s) , 1 . 8 6 (2 H , m) , 2 . 7 2 (3 H , s) , 3 . 1 6 (2 H , m) , 3 . 8 1 (2 H , t , J = 7 . 5) , 5 . 7 6 (1 H , s) , 7 . 0 3 - 7 . 0 8 (3 H , m) , 7 . 2 5 (2 H , d , J = 8 . 4) , 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 5 9 (2 H , d , J = 8 . 4)

(3) N - { 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - [3 - (メチルアミノ) プロピル] チアゾール - 2 (3 H) - イリデン } アニリン



t - ブチル 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル (メチル) カルバメート (2 0 0 m g) を用い、実施例 8 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (1 4 9 m g) を得た。

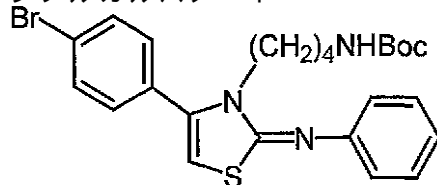
融点 : 1 4 3 - 1 4 8

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 4 (2 H , m) , 2 . 3 8 (3 H , s) , 2 . 6 1 (2 H , t , J = 6 . 8) , 3 . 9 2 (2 H , t , J = 6 . 8) , 5 . 8 0 (1 H , s) , 7 . 0 5 - 7 . 1 0 (3 H , m) , 7 . 2 6 (2 H , d , J = 8 . 4) , 7 . 3 6 (2 H , m) , 7 . 6 0 (2 H , d , J = 8 . 4)

実施例 1 5 1

N - { 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - [4 - (メチルアミノ) ブチル] チアゾール - 2 (3 H) - イリデン } アニリン

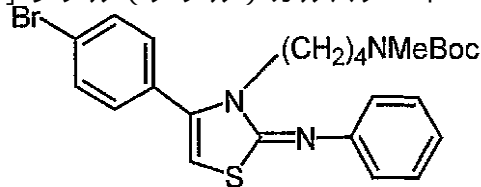
(1) t - ブチル 4 - [4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] ブチルカルバメート



参考例 2 1 で得られる t - ブチル 4 - (アニリノカルボチオイルアミノ) ブチルカルバメート (1 . 5 g) 、 2 - プロモ - 4 ' - プロモアセトフェノン (1 . 4 2 g) 、 炭酸カリウム (9 6 2 m g) と N , N - ジメチルホルムアミド (3 5 m l) を用い、実施例 8 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (2 . 1 g) をアモルファスとして得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 6 - 1 . 4 0 (1 1 H , m) , 1 . 6 7 (2 H , m) , 3 . 0 9 (2 H , m) , 3 . 8 0 (2 H , t , J = 7 . 5) , 4 . 9 0 (1 H , m) , 5 . 7 5 (1 H , s) , 7 . 0 3 - 7 . 0 9 (3 H , m) , 7 . 2 5 (2 H , d , J = 8 . 4) , 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 5 9 (2 H , d , J = 8 . 4)

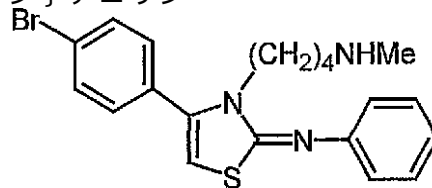
(2) t-ブチル 4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチル(メチル)カルバメート



t-ブチル 4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチルカルバメート(250mg)を用い、実施例150(2)と同様に反応を行い、標題化合物(205mg)を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29-1.50(11H, m), 1.59(2H, m), 2.77(3H, s), 3.11(2H, m), 3.84(2H, t, $J=6.8$), 5.75(1H, s), 7.03-7.07(3H, m), 7.25(2H, d, $J=8.4$), 7.35(2H, m), 7.59(2H, d, $J=8.4$)

(3) N-{4-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(メチルアミノ)ブチル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン



上記(2)で得られた化合物(205mg)を用い、実施例8(2)と同様に反応を行い、標題化合物(158mg)を得た。

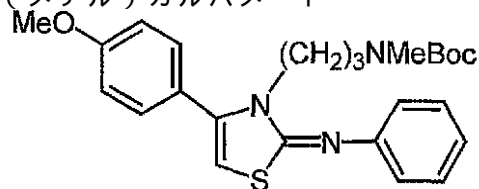
融点: 56-57

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.46(2H, m), 1.70(2H, m), 2.37(3H, s), 2.56(2H, t, $J=7.0$), 3.82(2H, t, $J=7.5$), 5.76(1H, s), 7.05-7.09(3H, m), 7.26(2H, d, $J=8.4$), 7.35(2H, m), 7.59(2H, d, $J=8.4$)

実施例152

N-{4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

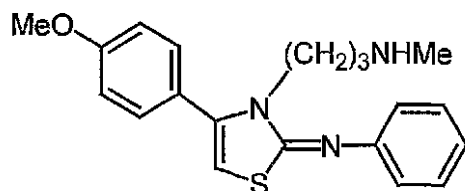
(1) 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート



実施例9(1)の方法で得られるt-ブチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート(1.4g)を用い、実施例150(2)と同様に反応を行い、標題化合物(740mg)を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.39(9H, s), 1.86(2H, m), 2.71(3H, s), 3.14(2H, m), 3.82(2H, t, $J=7.5$), 3.86(3H, s), 5.69(1H, s), 6.96(2H, d, $J=8.8$), 7.04-7.09(3H, m), 7.26-7.37(4H, m)

(2) N-{4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン



上記(1)で得られた化合物(74 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、
 標題化合物(750 mg)を塩酸塩として得た。

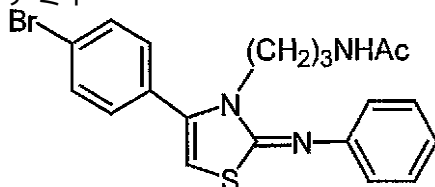
融点: 143 - 146

¹H-NMR(CDC1₃、フリー体): 1.77(2H, m), 2.32(3H, s), 2.48(2H, t, J = 6.8), 3.86(3H, s), 3.92(2H, t, J = 7.0), 5.69(1H, s), 6.96(2H, d, J = 8.8), 7.02 - 7.09(3H, m), 7.26 - 7.37(4H, m)

10

実施例153

N-〔3-〔4-(4-ブロモフェニル)-2-フェニルイミノチアゾール-3(2H)-イル〕プロピル〕アセトアミド



20

実施例132で得られるN-〔3-(3-アミノプロピル)-4-(4-ブロモフェニル)-チアゾール-2(3H)-イリデン〕アニリン塩酸塩(730 mg)とトリエチルアミン(0.77 ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において無水酢酸を滴下した。同温において2時間攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルアルコールより結晶化し、標題化合物(580 mg)を得た。

融点: 155 - 157

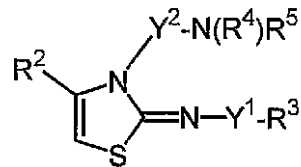
¹H-NMR(CDC1₃): 1.66(2H, m), 1.86(3H, s), 3.24(2H, m), 3.90(2H, t, J = 6.4), 5.81(1H, s), 7.05 - 7.12(3H, m), 7.12 - 7.40(5H, m), 7.61(2H, d, J = 8.4)

30

実施例154 ~ 167

実施例153と同様の方法により、各種アミノ体と無水酢酸を反応させて表13に示されるアミド化合物を得た。

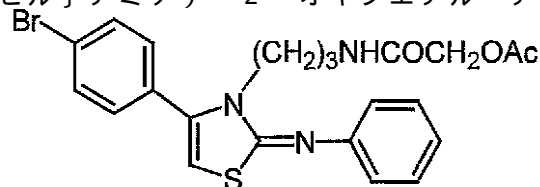
表 1 3



実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点℃
154	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NHAc	88%	97-98
155	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	72%	143-145
156	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	137-138
157	4-メトキシフェニル	2, 4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	138-139
158	4-メトキシフェニル	2, 5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	100%	油状物
159	4-メトキシフェニル	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	84%	138-140
160	4-メトキシフェニル	5-メトキシ-2-ピリジル	(CH ₂) ₃ NHAc	50%	144-146
161	3, 4-ジメトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	87-90
162	3, 4, 5-トリメトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	86%	143-145
163	4-メトキシフェニル	4-ピリルメチル	(CH ₂) ₃ NHAc	28%	118-123
164	3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	166-169
165	4-フルオロフェニル	2-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	85%	159-160
166	4-フルオロフェニル	3-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	140-141
167	4-フルオロフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	89%	157-158

実施例 1 6 8

2 - ({ 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) - 2 - オキソエチル アセテート



実施例 1 3 2 で得られるアミノ化合物 (1 . 2 1 g) とトリエチルアミン (8 0 0 m g) をテトラヒドロフラン (1 5 m l) に懸濁し、窒素雰囲気下室温においてアセトキシアセ

10

20

30

40

50

チルクロリド (466 mg) を滴下した。同温において30分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム - メタノール (97 : 3)] で精製し、標題化合物 (1.1 g) を得た。

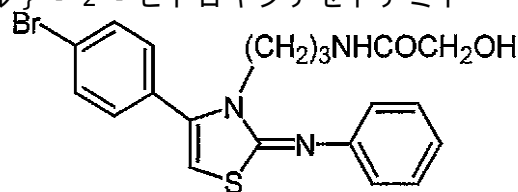
融点 : 156 - 159

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.56 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J = 6.1$), 4.46 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.00 - 7.10 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$), 7.34 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$), 8.01 (1H, t, $J = 5.9$)

10

実施例 169

N - { 3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド



上記実施例 168 で得られる化合物 (1.1 g)、5% 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) とメタノール (15 ml) の混合物を室温において30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール (99 : 1)) で精製し、標題化合物 (923 mg) を得た。

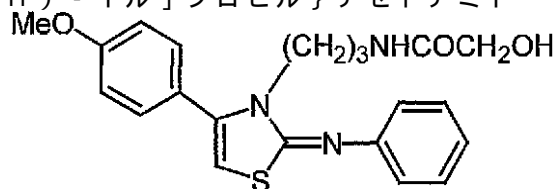
20

融点 : 185 - 186

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.70 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.88 - 3.95 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.04 - 7.12 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$), 7.34 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$), 7.68 (1H, m)

実施例 170

2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アセトアミド



30

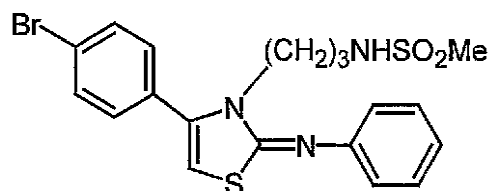
実施例 9 の方法で得られる N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] アニリン塩酸塩 (1.2 g) を使い、実施例 168 および実施例 169 の方法に従い反応を行い標題化合物 (1.1 g) を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.69 (2H, m), 2.74 (1H, t, $J = 5.5$), 3.31 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 - 3.94 (4H, m), 5.75 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$), 7.05 - 7.11 (3H, m), 7.26 - 7.38 (4H, m), 7.74 (1H, m)

実施例 171

N - { 3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - フェニルイミノチアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } メタンスルホンアミド



実施例 132 で得られるアミノ化合物 (1.21 g) とトリエチルアミン (800 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下室温において塩化メタンスルホニル (391 mg) を滴下した。同温において 30 分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール (97：3)) で精製し、標題化合物 (1.04 g) を得た。

10

融点：128 - 134

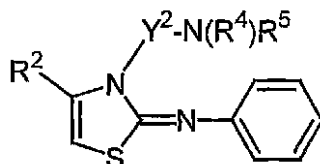
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.69 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.0$), 5.84 (1H, s), 6.66 (1H, m), 7.06 - 7.13 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$), 7.36 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.2$)

実施例 172 ~ 174

実施例 171 と同様の方法により、実施例 132 または実施例 9 の方法で得られるアミノ体と塩化メタンスルホニルまたは塩化 *p*-トルエンスルホニルを反応させて表 14 に示されるスルホンアミド化合物を得た。

20

表 14



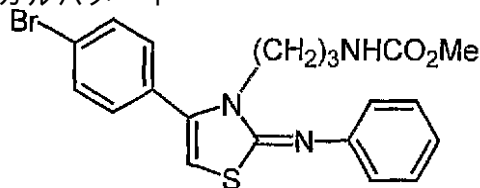
実施例	R ²	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点°C
172	4-メキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me	43%	179-181
173	4-メキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHTs	46%	128-130
174	4-プロモフェニル	(CH ₂) ₃ NHTs	95%	137-141

30

Tsはトシル基を表す。

実施例 175

メチル 3-[4-(4-プロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート



40

実施例 132 で得られるアミノ化合物 (1.21 g) とトリエチルアミン (800 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、室温においてクロロ蟻酸メチル (322 mg) を滴下した。同温において 30 分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール (95：5)) で精製し、標題化合物 (1.05 g) を得た。

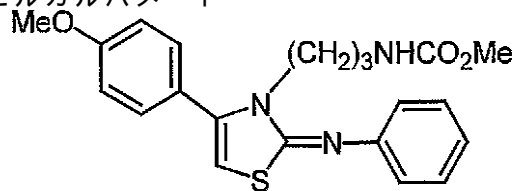
融点：132 - 134

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.62 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 6.4$), 5.77 (1H, s), 6.02 (1H, m), 7.03 - 7.10 (3H, m), 7.21 - 7.37 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$)

実施例 176

メチル 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルイミノ) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート



10

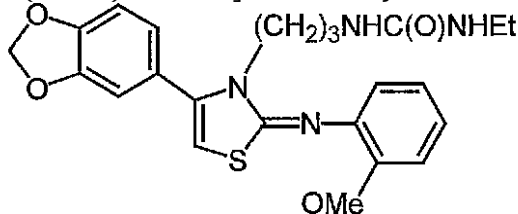
実施例 9 の方法で得られるアミノ化合物 (1 . 2 g) を用い、実施例 175 と同様の方法により標題化合物 (698 mg) を得た。

融点: 106 - 108

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.61 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.3$), 5.73 (1H, s), 6.11 (1H, m), 6.97 (2H, d, $J = 8.6$), 7.04 - 7.12 (3H, m), 7.26 - 7.38 (4H, m)

実施例 177

N - { 3 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) イミノチアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N' - エチルウレア



20

実施例 67 で得られるアミノ化合物 (200 mg) とトリエチルアミン (0 . 13 ml) を N , N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中においてイソシアヌ酸エチル (38 μl) を滴下した。同温において 1 . 5 時間攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物 (147 mg) を得た。

融点: 134 - 136

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02 (3H, t, $J = 7.2$), 1.54 (2H, m), 3.09 - 3.16 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J = 6.1$), 4.29 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.05 (2H, s), 6.44 (1H, m), 6.83 - 6.86 (3H, m), 6.99 - 7.26 (4H, m)

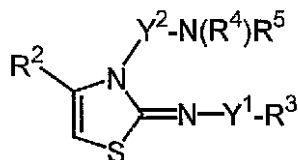
30

40

実施例 178 ~ 183

実施例 177 と同様の方法により、実施例 9、実施例 79 または実施例 108 の方法で得られるアミノ体とイソシアヌ酸エチルまたはイソチオシアヌ酸エチルを反応させて表 15 に示されるウレアおよびチオウレア化合物を得た。

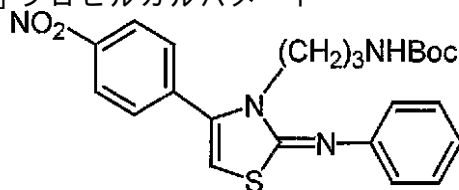
表 15



実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点℃
178	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH- C(O)NHEt	83%	126- 132
179	3,4-(メチレン- ジ ^o キシ)フェニル	4-クロロ-2,5- ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH- C(O)NHEt	70%	155- 160
180	4-フルオロフェニル	4-クロロ-2,5- ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHC- (O)NHEt	62%	152- 156
181	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NHC- (S)NHEt	100%	180- 183
182	3,4-(メチレン- ジ ^o キシ)フェニル	4-クロロ-2,5- ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHC- (S)NHEt	82%	175- 177
183	4-フルオロフェニル	4-クロロ-2,5- ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHC- (S)NHEt	76%	185- 186

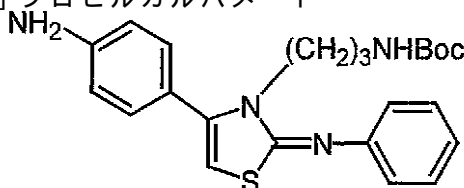
実施例 184

(1) t-ブチル 3-[4-(4-ニトロフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート



参考例 4 で得られる t-ブチル 3-(アニリノカルボチオイルアミノ)プロピルカルバメート (6.2 g)、2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン (4.9 g) とエタノール (50 ml) の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。1 時間後反応混合物を放冷し、生じた結晶を濾別し、標題化合物 (8.84 g) を臭化水素酸塩として得た。

(2) t-ブチル 3-[4-(4-アミノフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート



上記 (1) で得られた化合物 (1 g)、10% パラジウム / 活性炭 (200 mg) とメタノール (50 ml) の混合物を室温常圧において水素添加した。3 時間後反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒

10

20

30

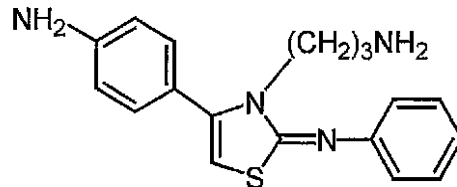
40

50

を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール（98：2））で精製し、標題化合物（640mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (9H, s), 1.63 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.86 (2H, br s), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$), 5.70 (1H, s), 5.96 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J = 8.6$), 7.02 - 7.36 (7H, m)

(3) 4 - [4 - (アミノフェニル) - 3 - (3 - アミノプロピル) - チアゾール - 2 - イリデン] アニリン



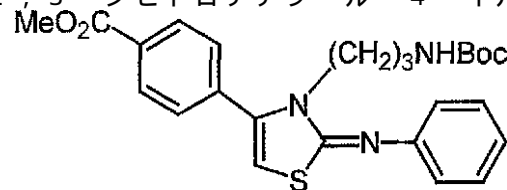
10

上記(2)で得られた化合物(640mg)を実施例9(2)と同様の方法により反応し、標題化合物(550mg)を塩酸塩として得た。

融点：254 - 257

実施例185

(1) メチル 4 - { 3 - [3 - (t - ブチルキシルカルボニル) アミノ] プロピル - 2 - (フェニルイミノ) - 2, 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル } ベンゾエート



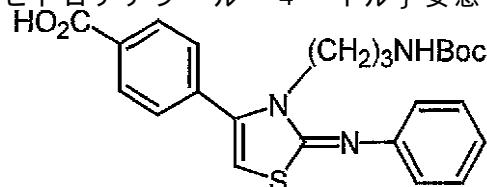
20

参考例4で得られるt - ブチル 3 - (アニリノカルボチオイルアミノ) プロピルカルバメート(6.19g)、2 - ブロモ - 4' - (メトキシカルボニル) アセトフェノン(5.14g)とメタノール(51ml)を用い、実施例10(1)と同様に反応を行い、標題化合物(8.84g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (9H, s), 1.62 - 1.66 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.96 - 4.00 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.87 (1H, s), 7.05 - 7.38 (5H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$), 8.13 (2H, d, $J = 8.3$)

30

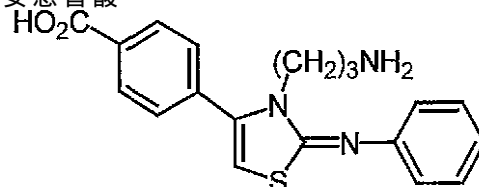
(2) 4 - { 3 - [3 - (t - ブチルキシルカルボニル) アミノ] プロピル - 2 - (フェニルイミノ) - 2, 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル } 安息香酸



上記(1)で得られた化合物(4.68g)、1N - 水酸化ナトリウム水溶液(15ml)とメタノール(30ml)の混合物を2時間加熱還流を行った。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え生じる個体を濾別し標題化合物(3.85g)を得た。

40

(3) 4 - [3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (フェニルイミノ) - 2, 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル] 安息香酸



50

上記(2)で得られた化合物(300mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(250mg)を塩酸塩として得た。

融点：248 - 252

下記実施例では、構造の確認はNMRおよびLC/MSにて行った。

LC/MSの機器および条件は以下の通りである。

API 150EX (PE SCIEX社)、

イオン化法：ESI、

電圧：40 eV

カラム：Mighty sil RP-18 GP (関東化学)、

流速：3.5 ml/min、

検出波長：220 nm

分析条件 (A液：0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、B液：0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液)：

A法：0.0 min (B液濃度：10%) 0.5 min (B液濃度：10%) 4.2 min (B液濃度：99%)、

B法：0.0 min (B液濃度：40%) 0.5 min (B液濃度：40%) 4.2 min (B液濃度：99%)

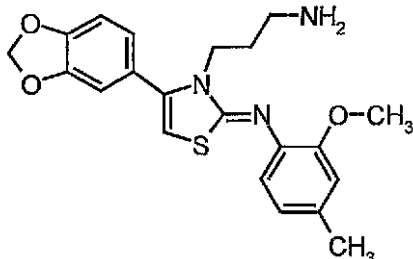
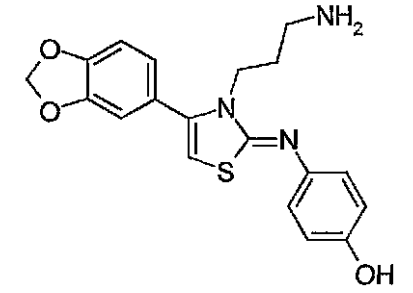
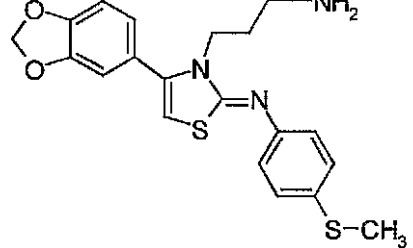
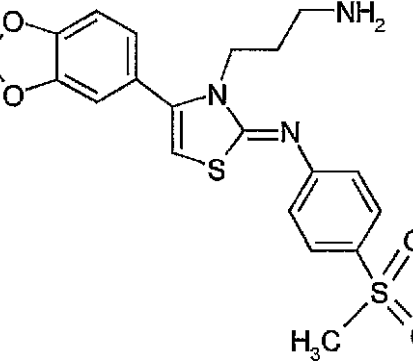
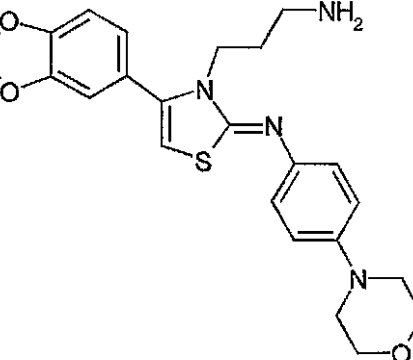
実施例186 ~ 207

実施例10または11と同様の方法により、各種 - プロモケトンとチオウレアを反応させて表16に示される化合物を得た。

10

20

表16(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
186		397	398	A	2.97
187		369	370	A	2.55
188		399	400	A	3.04
189		431	432	A	3.04
190		438	439	A	2.79

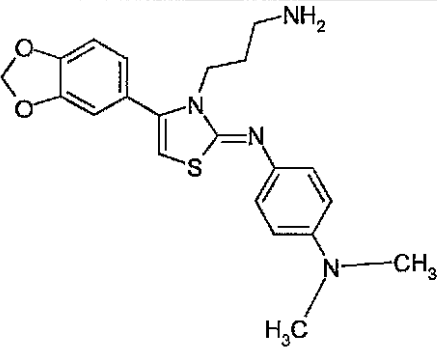
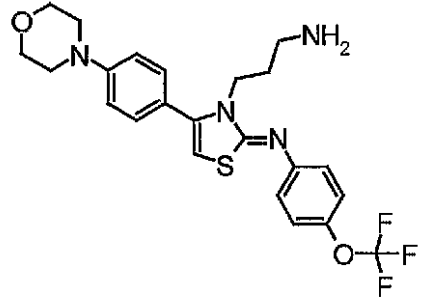
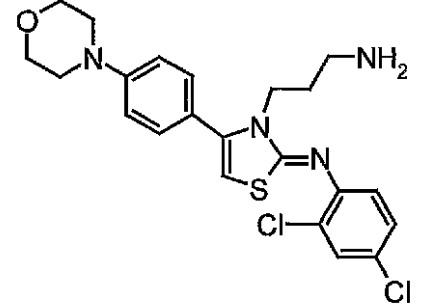
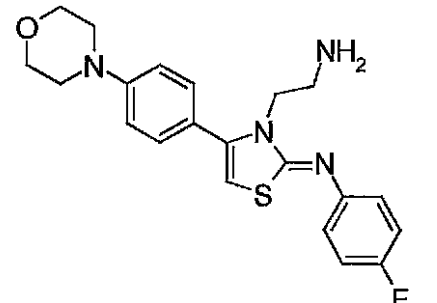
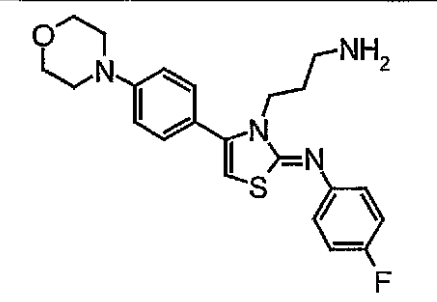
10

20

30

40

表 16 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
191		396	397	A	2.70
192		478	479	A	3.35
193		462	463	A	3.70
194		398	399	A	3.08
195		412	413	A	2.88

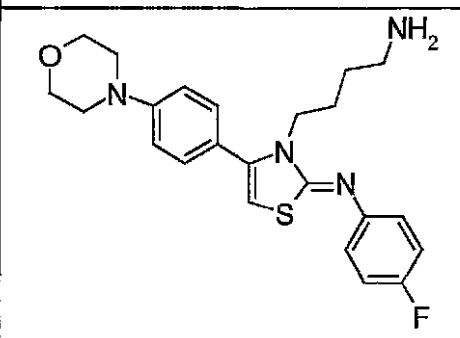
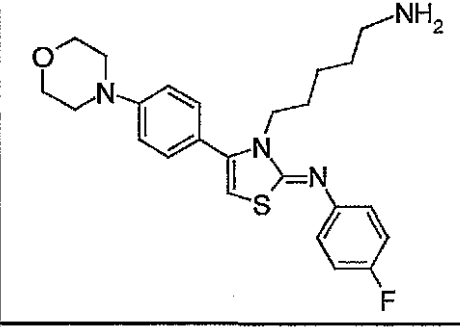
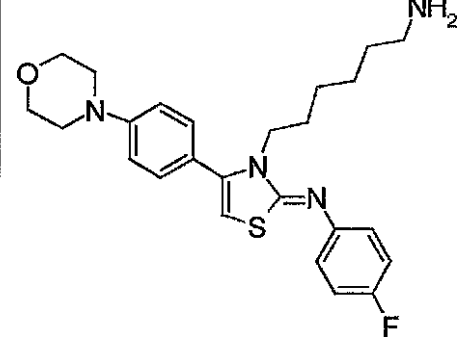
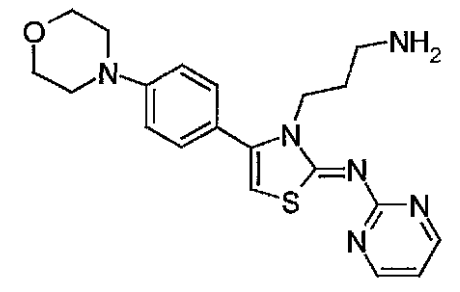
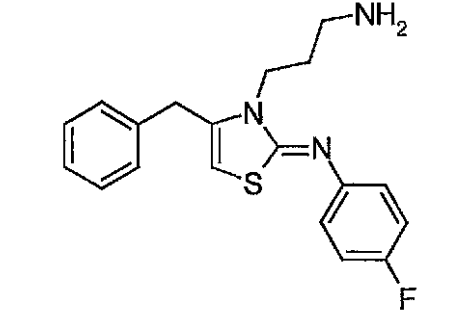
10

20

30

40

表 16 (その 3)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
196		426	427	A	2.90
197		440	441	A	2.94
198		454	455	A	3.02
199		396	397	A	3.16
200		341	342	A	2.96

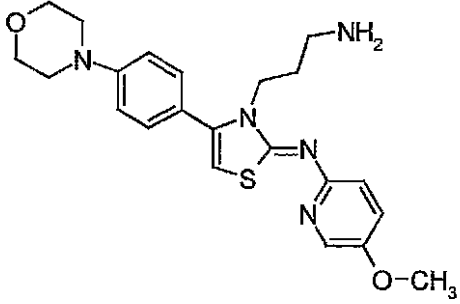
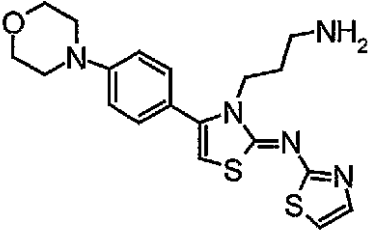
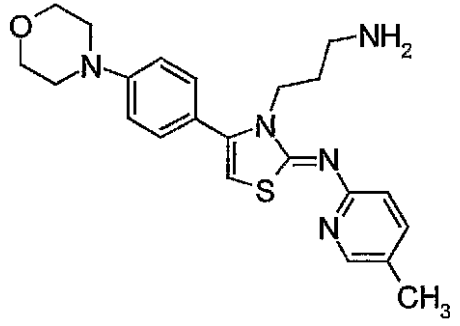
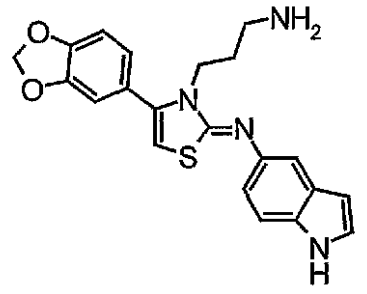
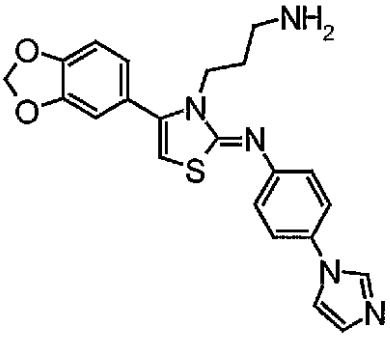
10

20

30

40

表16(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
201		425	426	A	2.90
202		401	402	A	2.68
203		409	410	A	2.84
204		392	393	A	2.87
205		419	420	A	2.49

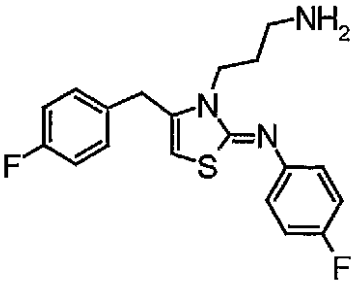
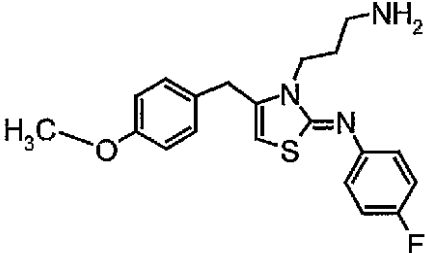
10

20

30

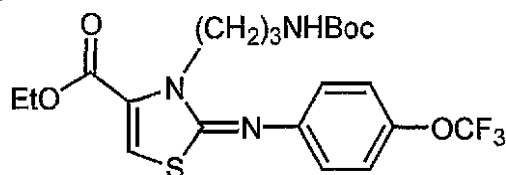
40

表16(その5)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
206		359	360	A	3.04
207		371	372	A	3.01

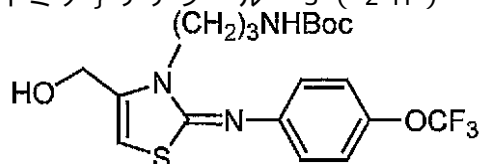
実施例208

N - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - [(ベンジルオキシ) メチル] チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] - 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (1) エチル 3 - { 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミノ } - 2 , 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - カルボキシレート



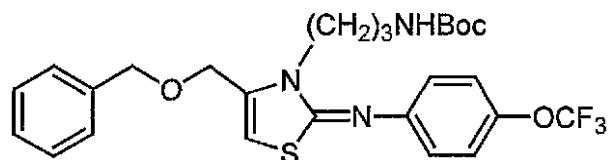
参考例40で得た、t - ブチル 3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) アニリノカルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート (10 . 0 g) 、 2 - プロモピルビン酸エチル (3 . 29 ml) とエタノール (50 ml) を用い、実施例10(1)と同様に反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン - 酢酸エチル (5 : 1)] で精製し、標題化合物 (7 . 71 g) を白色個体として得た。

(2) tert - ブチル 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミノ } チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート



水素化リチウムアルミニウム (1 . 0 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、氷浴中において上記(2)で得た化合物 (3 . 0 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を滴下した。1時間後反応混合物に水を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムをつぶした後、10N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。生じたスラリーを硫酸ナトリウムで乾燥の後、濾液を減圧濃縮し標題化合物 (2 . 61 g) を得た。

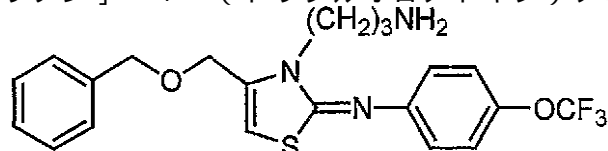
(3) tert - ブチル 3 - [4 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミノ } チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート



上記(2)で得られた化合物(313mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム(56mg、60%オイルディスパーション)を添加し30分間攪拌した。反応混合物に臭化ベンジル(179mg)を加え室温に戻し1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下10%クエン酸水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)]で精製し、標題化合物(137mg)をオイルとして得た。

10

(4) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン



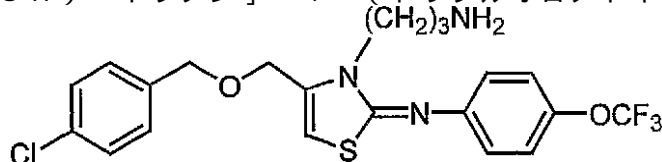
上記(3)で得られた化合物(137mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(133mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: 438 (MH⁺)、保持時間3.52min (条件A)

20

実施例209

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{(4-クロロベンジル)オキシ}メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン



実施例208(2)で得られた化合物(313mg)と4-クロロベンジルプロマイド(216mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(152mg)を塩酸塩として得た。

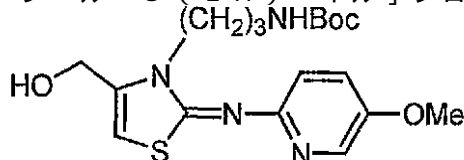
30

LC/MS: m/z = 472 (MH⁺)、保持時間3.72min (条件A)

実施例210

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

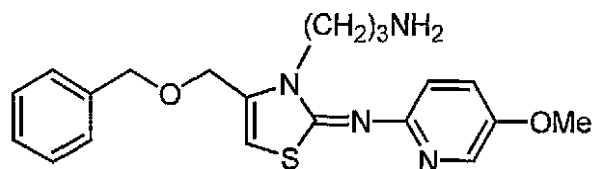
(1) tert-ブチル 3-[4-(ヒドロキシメチル)-2-[(5-メトキシ-2-ピリジル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート



40

参考例62で得た、tert-ブチル 3-[(5-メトキシ-2-ピリジルアミノカルボチオイル)アミノ]プロピルカルバメート(10.0g)を用い、実施例208(1)、(2)と同様に反応を行い、標題化合物(4g)を淡黄色個体として得た。

(2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

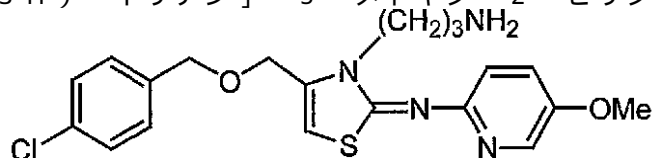


上記(1)で得られた化合物(283mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(128mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 385$ (MH^+)、保持時間2.99min(条件A)

実施例211

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{[(4-クロロベンジル)オキシ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン 10



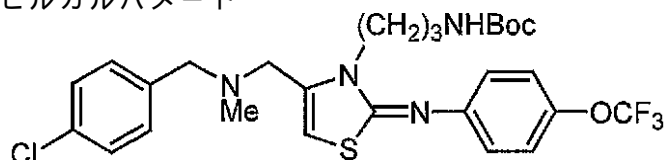
実施例210(1)で得られた化合物(276mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(92mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 419$ (MH^+)、保持時間3.21min(条件A)

実施例212

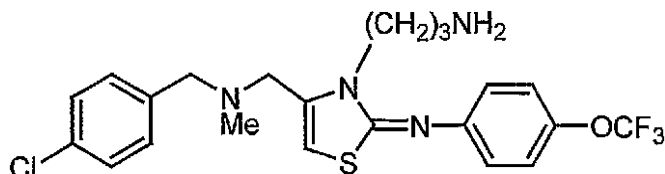
N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン 20

(1)tert-ブチル3-[4-{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ}チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート



実施例208(2)で得た化合物(300mg)とトリエチルアミン(101mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、氷冷下塩化メタンシルホニル(115mg)を滴下した。同温において1.5時間攪拌後、反応混合物にN-メチル-4-クロロベンジルアミン(1.04g)を滴下しさらに1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)]で精製し、標題化合物(83mg)を油状物として得た。

(2)N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

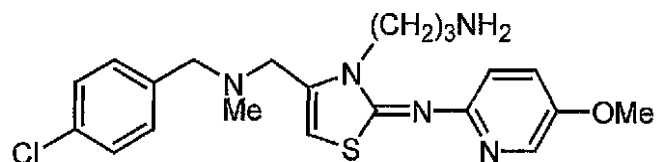


上記(1)で得られた化合物(80mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(83mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 485$ (MH^+)、保持時間3.43min(条件A)

実施例213

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン 50

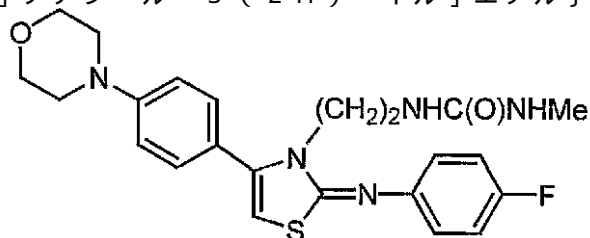


実施例 210 (1) で得た化合物 (200 mg) を用い、実施例 212 と同様に反応を行い、標題化合物 (145 mg) を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 432$ (MH^+), 保持時間 2.83 min (条件 A)

実施例 214

N-メチル-N'-{2-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]エチル}ウレア



10

実施例 194 で得られたアミノ化合物 (25 g、塩酸塩)、メチルイソシアネート (3.1 g) とトリエチルアミン (50 ml) を用い、実施例 177 と同様に反応を行い、メタノールから結晶化し標題化合物 (12.93 g) を得た。

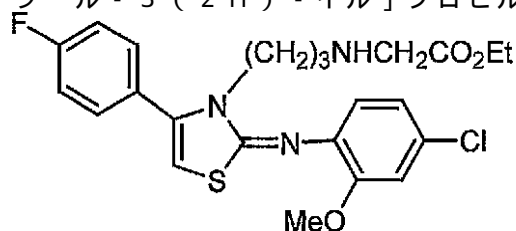
20

融点: 191 - 194

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.66 (3H, d, $J = 4.7$), 3.24 (4H, t, $J = 4.8$), 3.43 (2H, m), 3.86 - 3.89 (6H, m), 5.10 - 5.60 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$), 7.03 - 7.05 (4H, m), 7.27 (2H, dd, $J = 1.9$, $J = 8.2$).

実施例 215

エチル N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシネート



30

実施例 106 で得られる化合物 (25 g、フリーアミノ体)、トリエチルアミン (9.78 ml) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解し、氷冷下 40 分かけてプロモ酢酸エチル (7.21 ml) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を滴下した。その後室温において一晩攪拌の後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (30:1)] で精製し、標題化合物 (24.7 g) を油状物として得た。

40

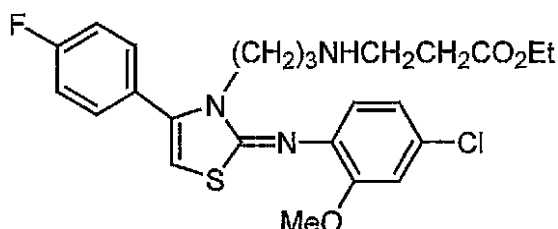
1H -NMR ($CDCl_3$): 1.23 (3H, t, $J = 7.2$), 1.77 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J = 6.8$), 3.26 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 7.2$), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$), 5.75 (1H, s), 6.90 - 6.98 (3H, m), 7.14 (2H, dd, $J = 8.4$, $J = 8.6$), 7.37 (2H, dd, $J = 5.3$, $J = 8.6$)

LC/MS: $m/z = 478$ (MH^+), 保持時間 3.61 min (条件 A)

実施例 216

エチル N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-アラニネート

50



実施例 106 で得られる化合物 (1.74 g、フリーアミノ体) をエタノール (10 ml) に溶解し、氷冷下 15 分かけてアクリル酸エチル (0.48 ml) のエタノール (30 ml) 溶液を滴下した。その後室温において一晩攪拌の後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム - メタノール (30 : 1)] で精製し、標題化合物 (1.87 g) を油状物として得た。

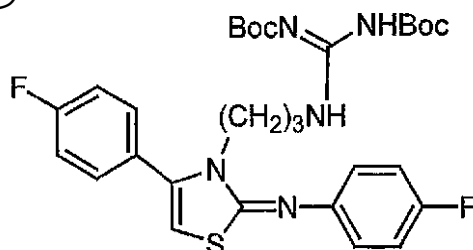
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J = 7.2), 1.77 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.8), 2.57 (2H, t, J = 6.8), 2.77 (2H, t, J = 6.8), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 7.2), 4.09 (2H, q, J = 7.2), 5.76 (1H, s), 6.90 - 6.97 (3H, m), 7.14 (2H, dd, J = 8.6, J = 8.6), 7.36 (2H, dd, J = 5.3, J = 8.6) .

LC/MS : m/z = 492 (MH⁺)、保持時間 3.60 min (条件 A)

実施例 217

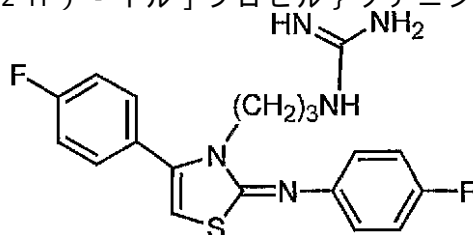
N - { 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グアニジン

(1) N, N' - ジ - tert - ブトキシカルボニル - N' - { 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グアニジン



実施例 116 で得られた化合物 (837 mg、フリーアミノ体) をエタノール (10 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、室温において 1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルイソチオウレア (639 mg) を添加し 7 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン - 酢酸エチル (5 : 1)] で精製し、標題化合物 (1.12 g) を得た。

(2) N - { 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グアニジン



上記 (1) で得られた化合物 (1.12 g) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (905 mg) を塩酸塩として得た。

LC/MS : m/z = 388 (MH⁺)、保持時間 2.81 min (条件 A)

実施例 218

N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェ

10

20

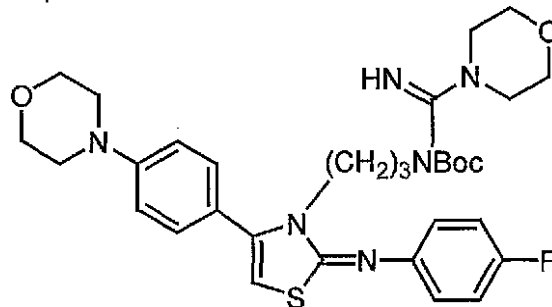
30

40

50

ニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-4-モルホリンカルボオキシイミダミド

(1) tert-ブチル 3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル[イミノ(モルホリノ)メチル]カルバメート

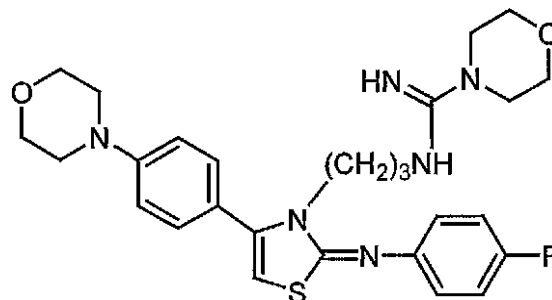


10

実施例195で得られた化合物(522mg、塩酸塩)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、室温においてKatritzky, A. R.らの方法(J. Org. Chem., 2000, 65, 8080-8082)により合成した1-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-モルホリノメタンイミン(1.16g)を加え一晩攪拌した。反応混合物に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、窒素雰囲気下室温において二炭酸ジt-ブチル(240mg)を加え、室温において6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(95:5)]で精製し、標題化合物(540mg)をアモルファスとして得た。

20

(2) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-4-モルホリンカルボオキシイミダミド



30

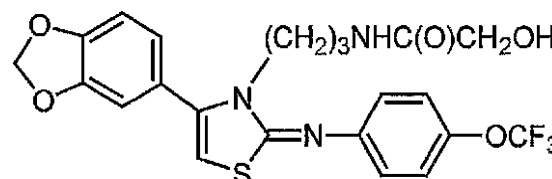
上記(1)で得られた化合物(535mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(467mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 525 (MH⁺)、保持時間2.98min(条件A)

実施例219

N-{3-[4-(1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ}チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-ヒドロキシアセトアミド

40



実施例77で得られる化合物(600mg、フリーアミノ体)、2-ヒドロキシ酢酸(156mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(315mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(394mg)を添加し、室温において一晩攪拌した。反応混

50

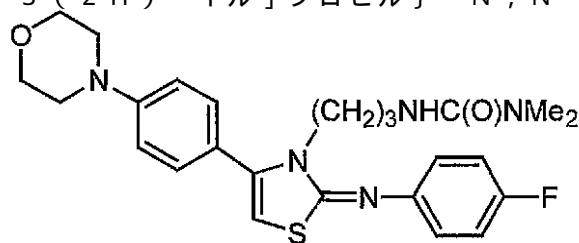
合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルアルコールから結晶化し、標題化合物(458 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.67 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J=5.7$), 3.81 (2H, t, $J=7.9$), 5.41 (1H, t, $J=5.7$), 6.11 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$), 7.01-7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.4$), 7.71 (1H, m)

LC/MS: $m/z = 496$ (MH^+)、保持時間 3.49 min (条件A)

実施例 220

N'-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N,N-ジメチルウレア

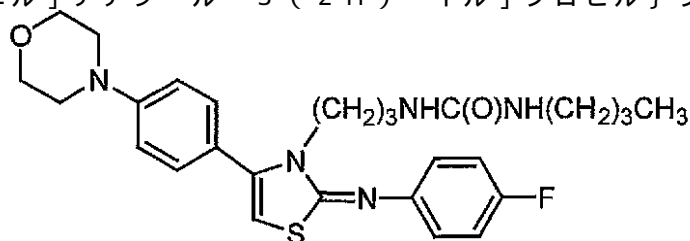


コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 195 で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 $\mu\text{mol/ml}$) 1ml にトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(118 $\mu\text{mol/ml}$) (500 μl) と N,N-ジメチルカルバモイルクロライドのテトラヒドロフラン溶液(58.9 $\mu\text{mol/ml}$) 1ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物にトリス-アミン樹脂(Argonaut 社)約 10 mg とイソシアネート樹脂(Argonaut 社)約 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1ml)で 2 回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1ml)で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物(18 mg)を得た。

LC/MS: $m/z = 484$ (MH^+)、保持時間 3.29 min (条件A)

実施例 221

N-ブチル-N'-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}ウレア

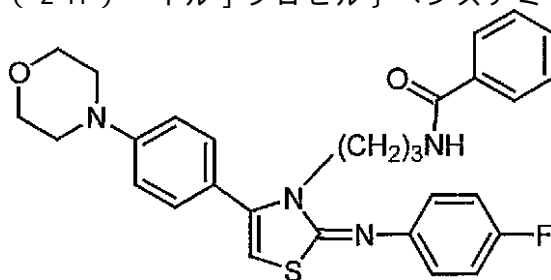


コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 195 で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 $\mu\text{mol/ml}$) 1ml に n-ブチルイソシアネートのテトラヒドロフラン溶液(58.9 $\mu\text{mol/ml}$) 1ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物にトリス-アミン樹脂(Argonaut 社)約 10 mg とイソシアネート樹脂(Argonaut 社)約 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1ml)で 2 回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1ml)で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物(22 mg)を得た。

LC/MS: $m/z = 512$ (MH^+)、保持時間 3.649 min (条件A)

実施例 2 2 2

N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } ベンズアミド



10

コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 1 9 5 で得られる化合物 (フリーアミノ体) のテトラヒドロフラン溶液 (4 5 . 3 $\mu\text{mol} / \text{ml}$) 1 ml に安息香酸のテトラヒドロフラン溶液 (5 8 . 9 $\mu\text{mol} / \text{ml}$) 1 ml、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物のテトラヒドロフラン溶液 (1 1 8 $\mu\text{mol} / \text{ml}$) 5 0 0 μl と塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドのテトラヒドロフラン懸濁液 (1 1 8 $\mu\text{mol} / \text{ml}$) 5 0 0 μl を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルム (2 . 5 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、続いて水 (2 ml) で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム (1 ml) で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物 2 3 mg) を得た。

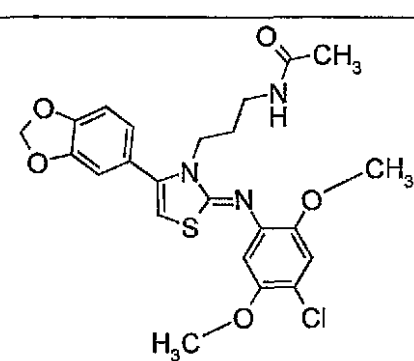
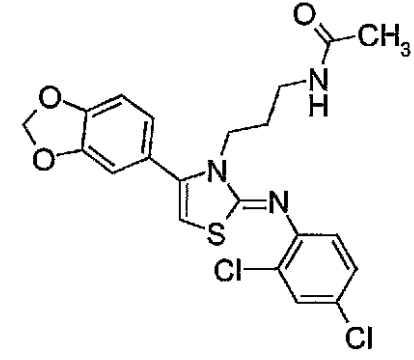
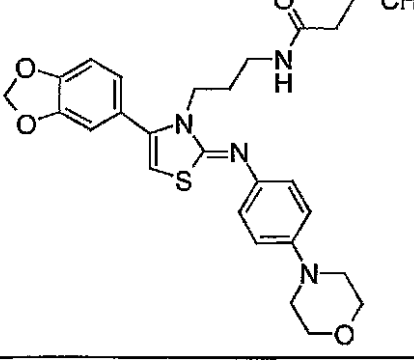
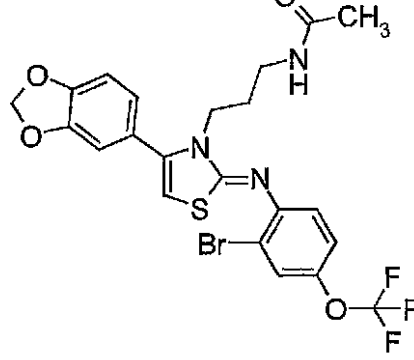
20

LC / MS : $m / z = 5 1 7 (\text{MH}^+)$ 、保持時間 3 . 5 5 min (条件 A)

実施例 2 2 3 ~ 3 1 2

以下、対応するアミノ化合物を用いて、反応を行い表 1 7 に示される化合物を得た。

表17(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
223		489	490	A	3.40	153
224		463	464	A	4.02	153
225		508	509	A	3.31	168
226		558	559	B	2.73	153

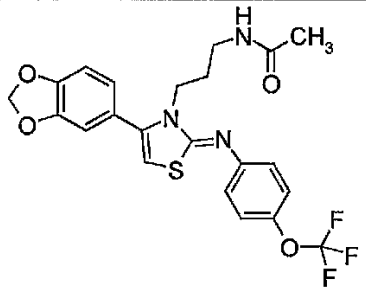
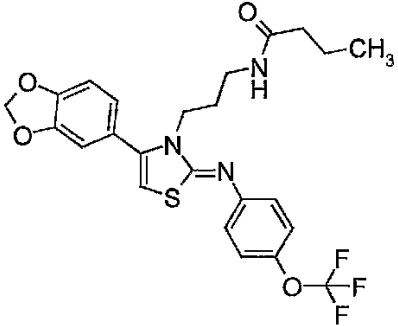
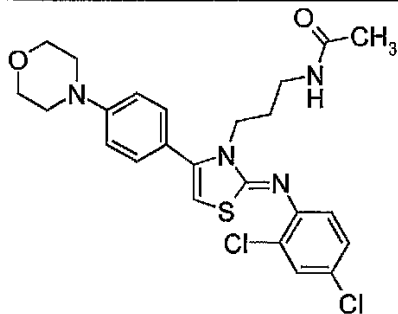
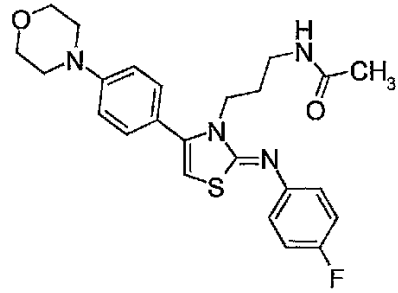
10

20

30

40

表17(その2)

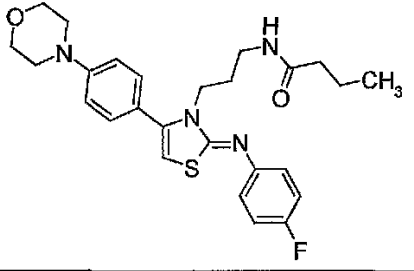
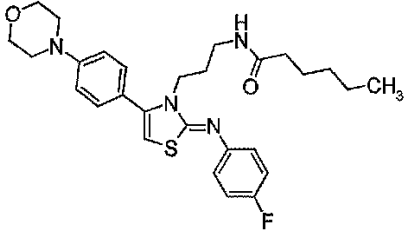
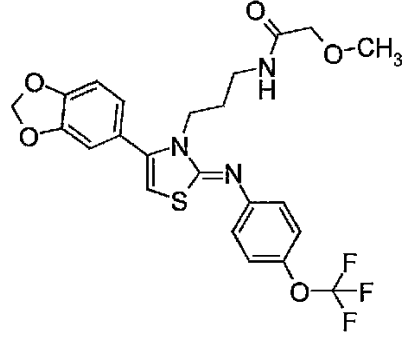
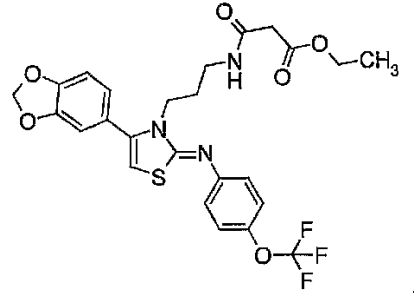
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
227		479	480	A	3.56	153
228		507	508	A	3.83	168
229		504	505	A	3.91	153
230		454	455	A	3.18	222

10

20

30

表17(その3)

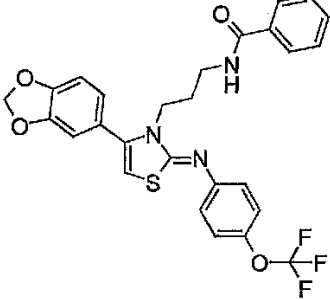
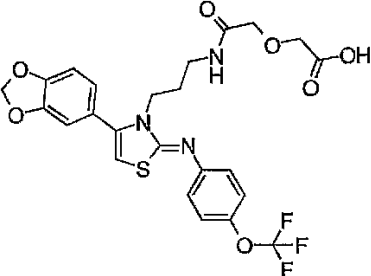
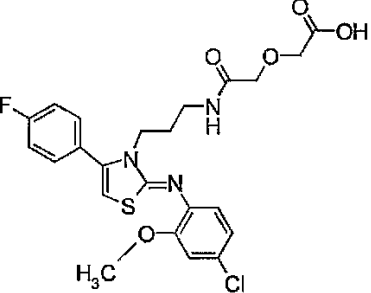
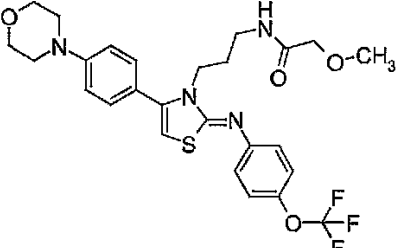
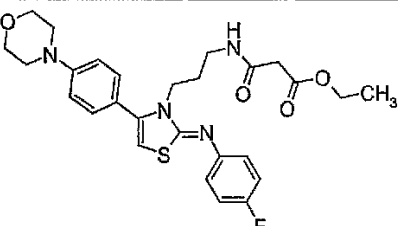
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
231		482	483	A	3.52	222
232		510	511	A	3.75	222
233		509	510	A	3.70	168
234		551	552	A	3.82	168

10

20

30

表17(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
235		541	542	A	3.95	168
236		553	554	A	3.54	153
237		507	508	A	3.34	153
238		550	551	A	3.67	168
239		526	527	A	3.41	220

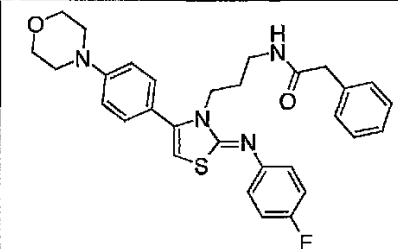
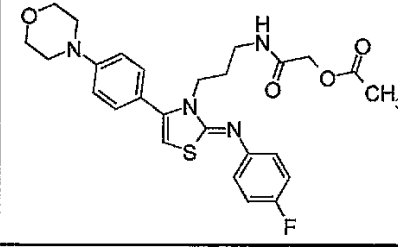
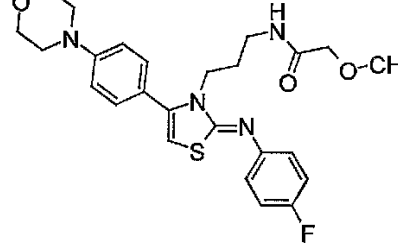
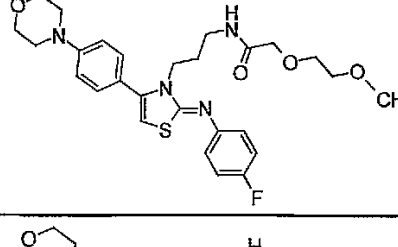
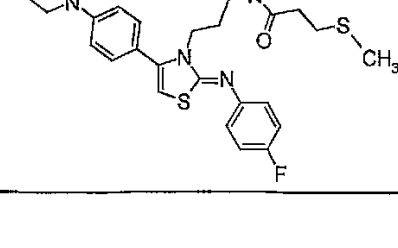
10

20

30

40

表17(その5)

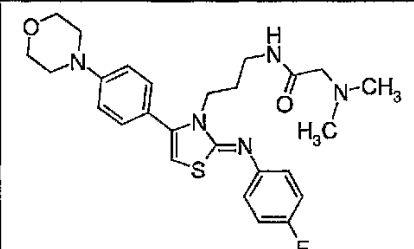
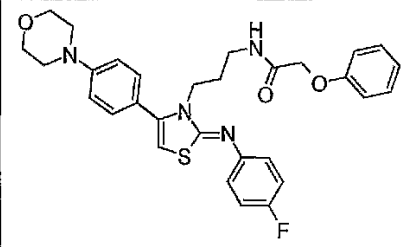
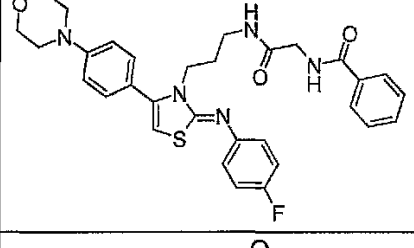
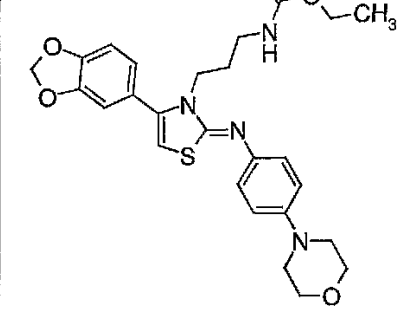
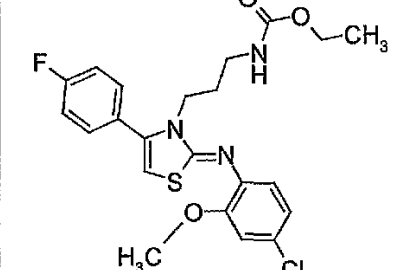
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
240		530	531	A	3.66	220
241		512	513	A	3.30	220
242		484	485	A	3.27	222
243		528	529	A	3.30	222
244		514	515	A	3.51	222

10

20

30

表 17 (その 6)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
245		497	498	A	2.95	222
246		546	547	A	3.68	222
247		573	574	A	3.46	222
248		510	511	A	3.40	175
249		463	464	A	3.75	175

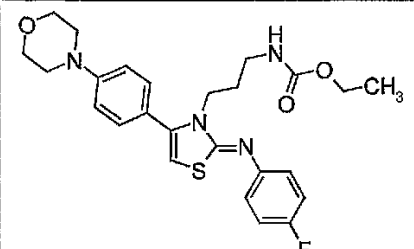
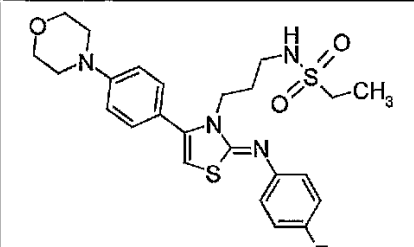
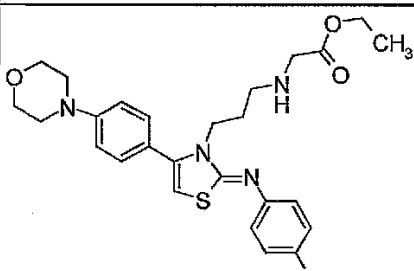
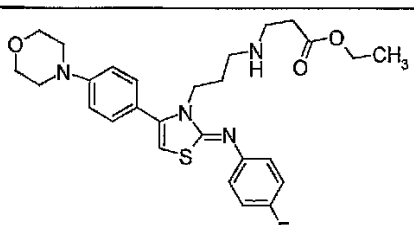
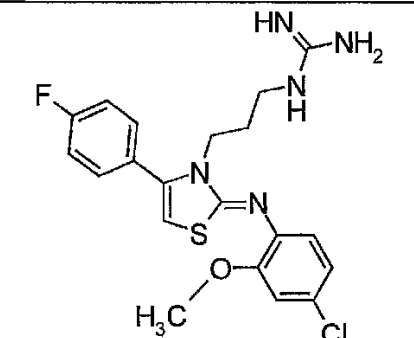
10

20

30

40

表17(その7)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
250		484	485	A	3.52	220
251		504	505	A	3.38	220
252		498	499	A	3.14	215
253		512	513	A	3.16	216
254		433	434	A	3.10	217

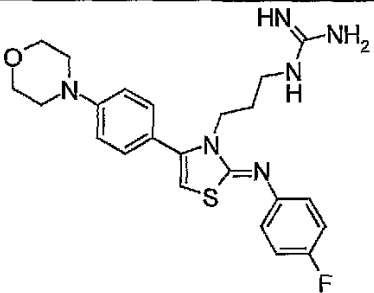
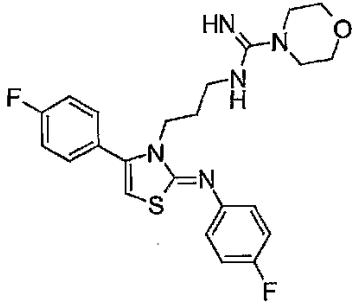
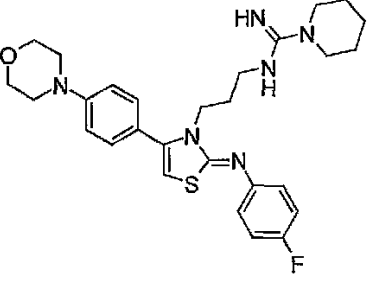
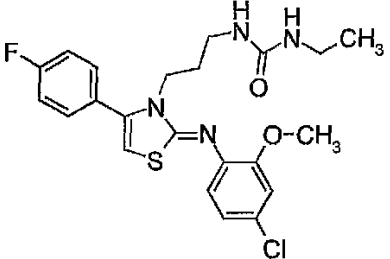
10

20

30

40

表17(その8)

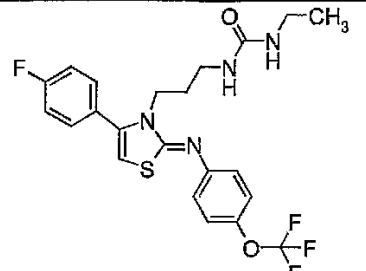
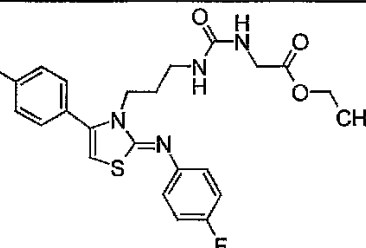
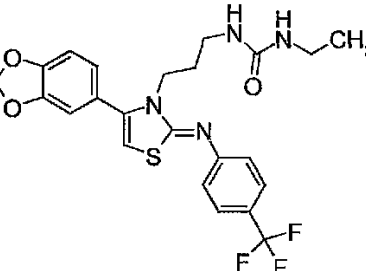
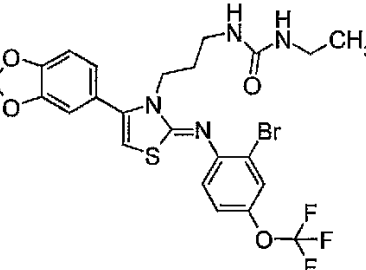
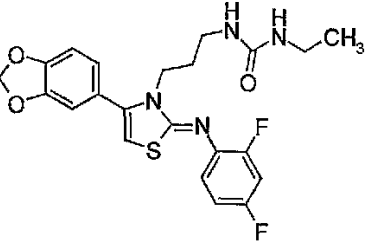
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
255		454	455	A	2.90	217
256		457	458	A	2.94	218
257		522	523	A	3.13	218
258		462	463	A	3.49	177

10

20

30

表17(その9)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
259		482	483	A	3.69	177
260		474	475	A	3.39	177
261		492	493	A	3.74	177
262		586	587	B	2.81	177
263		460	461	A	3.42	177

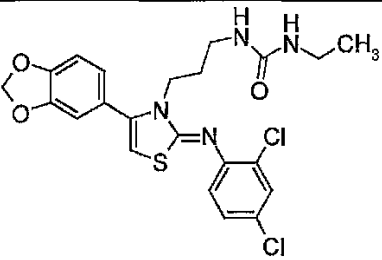
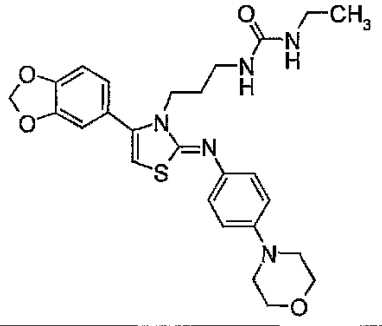
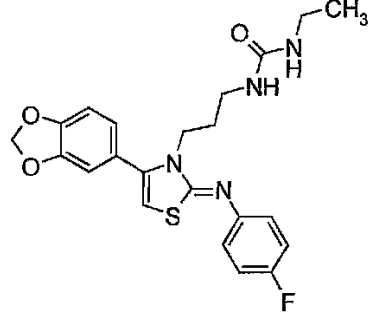
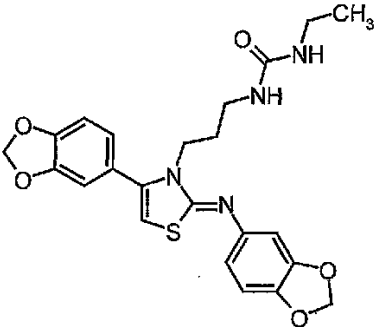
10

20

30

40

表17(その10)

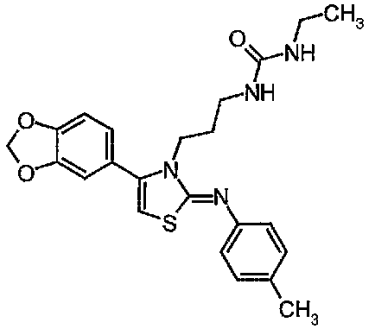
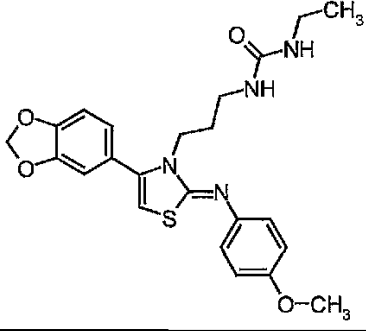
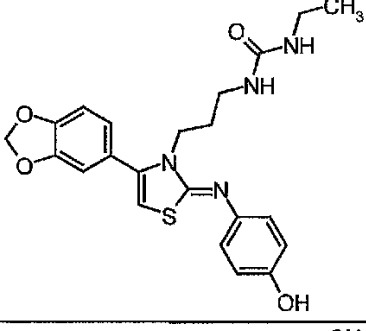
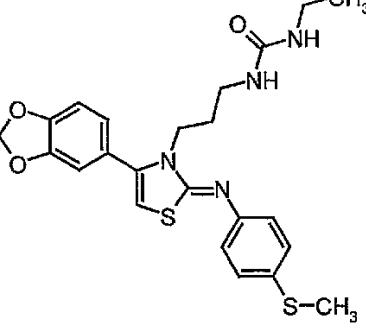
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
264		492	493	A	4.02	177
265		509	510	A	3.21	177
266		442	443	A	3.26	177
267		468	469	A	3.24	177

10

20

30

表17(その11)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
268		438	439	A	3.39	177
269		454	455	A	3.27	177
270		440	441	A	3.00	177
271		470	471	A	3.46	177

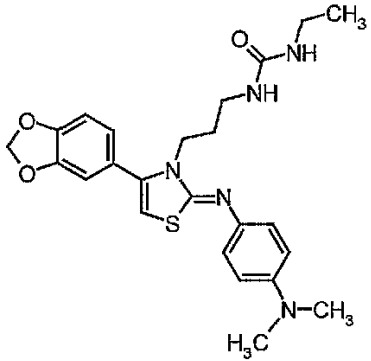
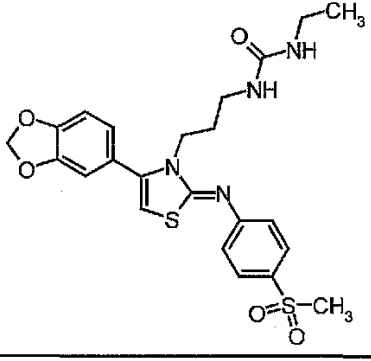
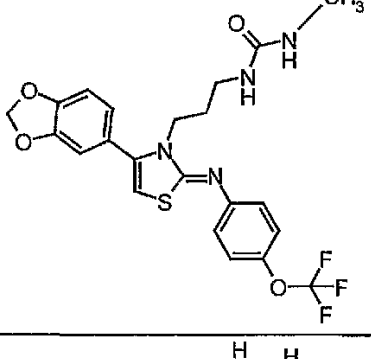
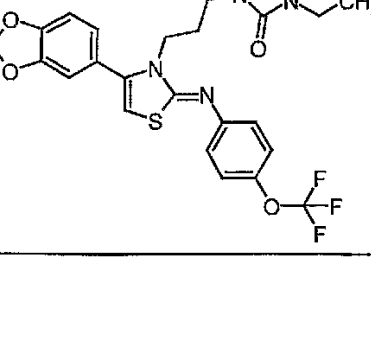
10

20

30

40

表17(その12)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
272		467	468	A	3.04	177
273		502	503	A	3.14	177
274		494	495	A	3.56	177
275		508	509	A	3.69	177

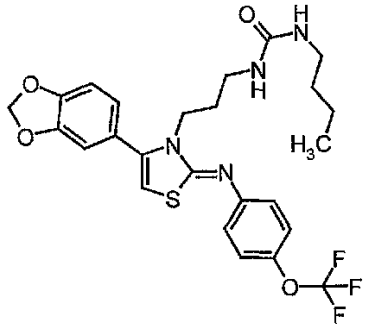
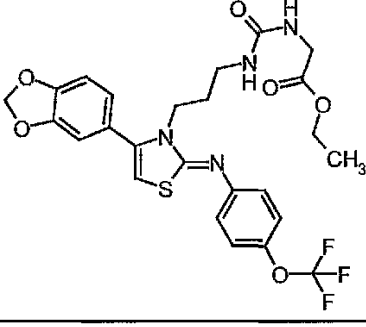
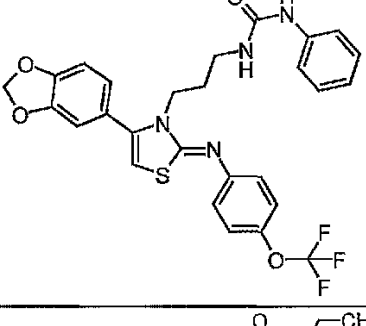
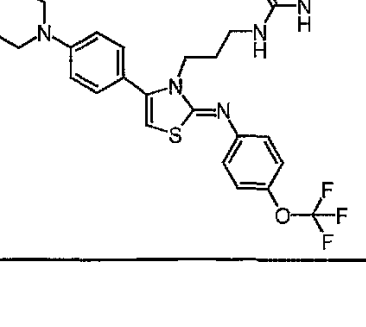
10

20

30

40

表17(その13)

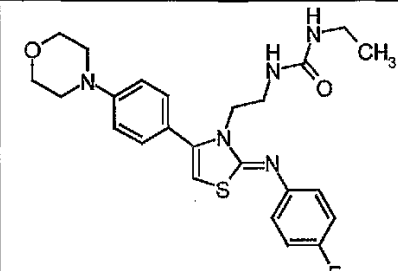
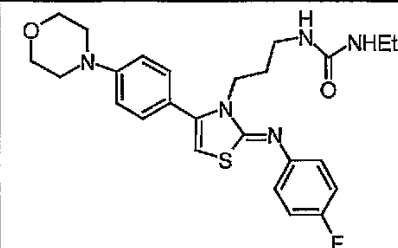
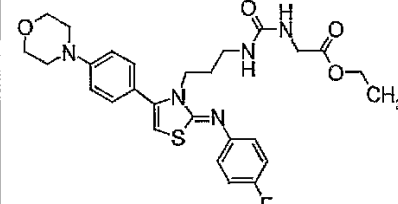
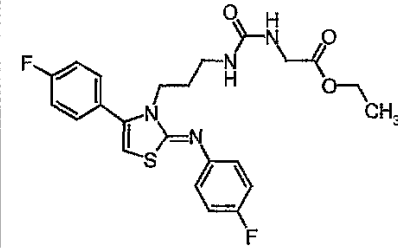
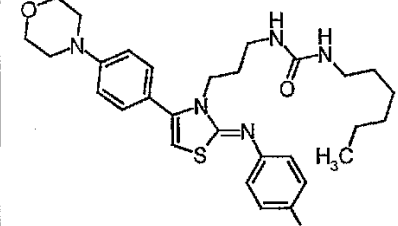
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
276		536	537	A	3.96	177
277		566	567	A	3.76	177
278		556	557	A	3.98	177
279		549	550	A	3.69	177

10

20

30

表17(その14)

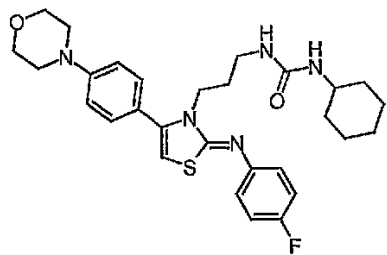
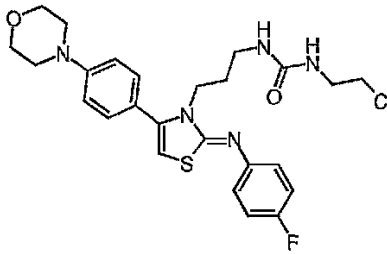
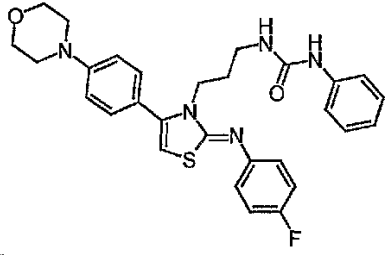
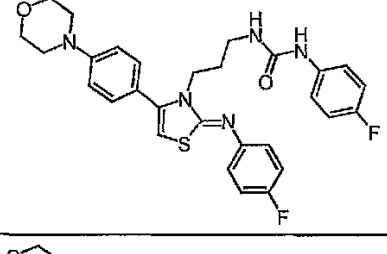
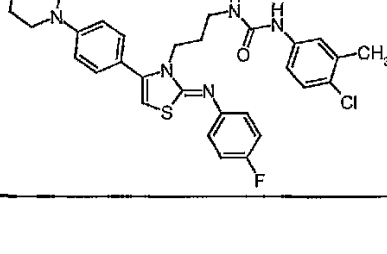
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
280		469	470	A	3.33	177
281		483	484	A	3.29	177
282		541	542	A	3.40	177
283		474	475	A	3.39	177
284		539	540	A	3.98	221

10

20

30

表17(その15)

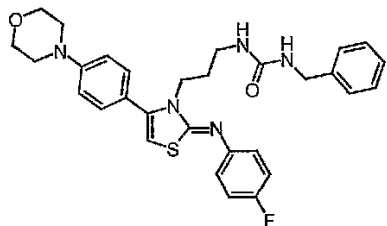
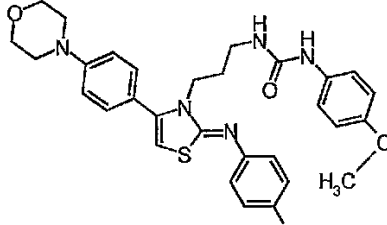
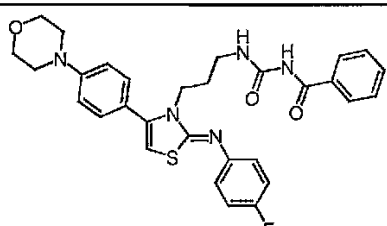
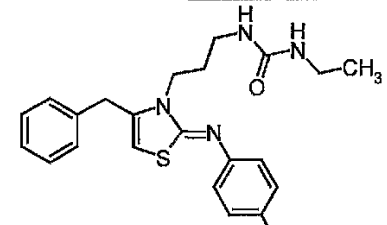
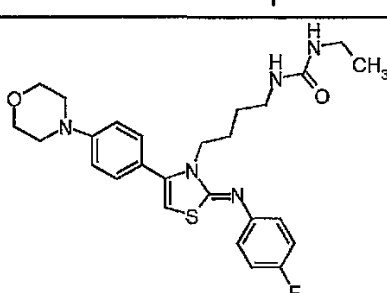
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
285		537	538	A	3.79	221
286		517	518	A	3.47	221
287		531	532	A	3.68	221
288		549	550	A	3.73	221
289		579	580	A	3.99	221

10

20

30

表17(その16)

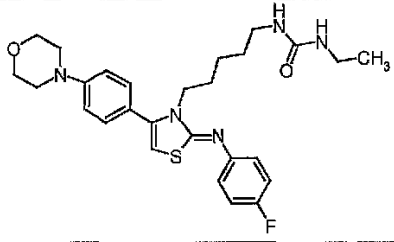
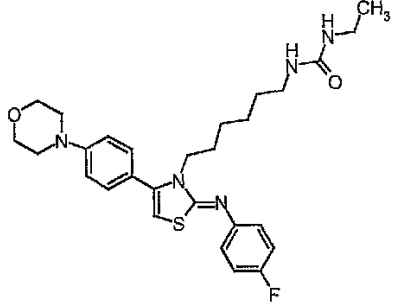
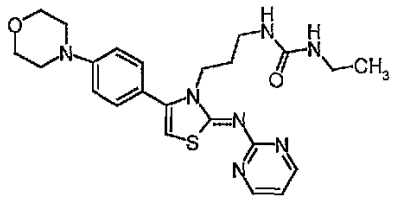
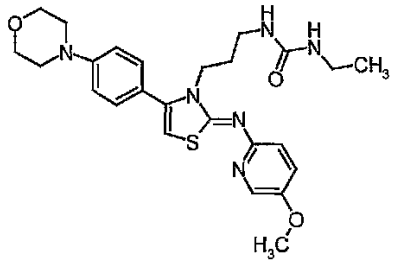
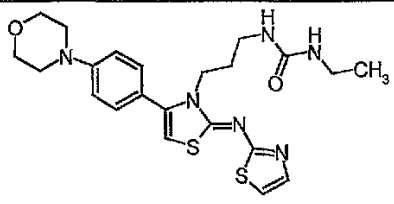
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
290		545	546	A	3.70	221
291		561	562	A	3.60	221
292		559	560	A	3.62	221
293		412	413	A	3.40	221
294		497	498	A	3.42	221

10

20

30

表17(その17)

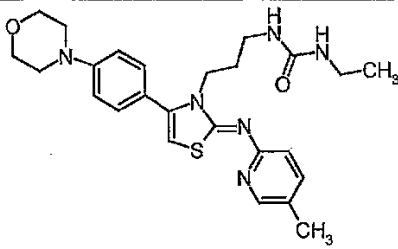
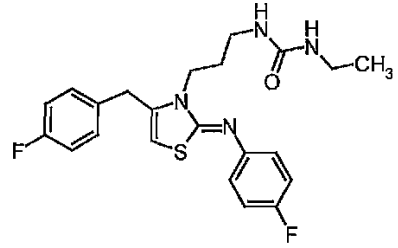
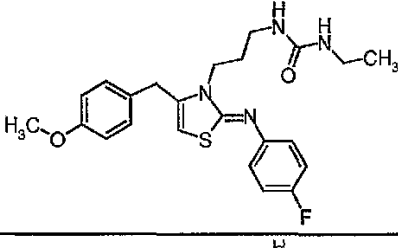
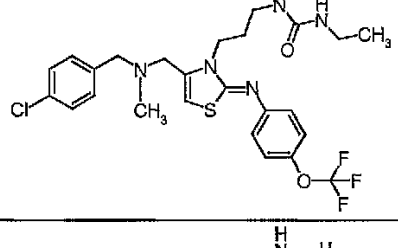
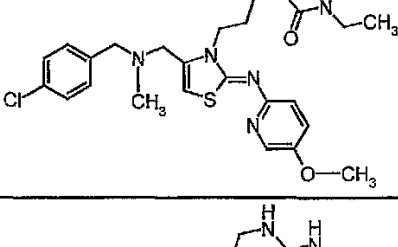
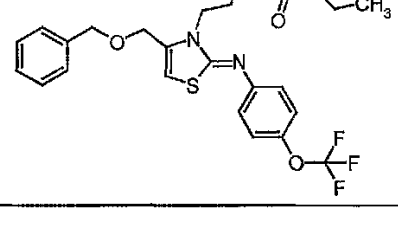
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
295		511	512	A	3.38	221
296		525	526	A	3.45	221
297		467	468	A	3.13	221
298		496	497	A	3.40	221
299		472	473	A	3.08	221

10

20

30

表17(その18)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
300		480	481	A	3.37	221
301		430	431	A	3.43	221
302		442	443	A	3.43	221
303		555	556	A	3.80	221
304		502	503	A	3.25	221
305		508	509	A	3.85	221

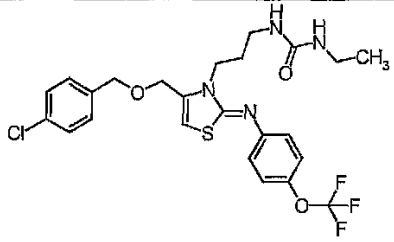
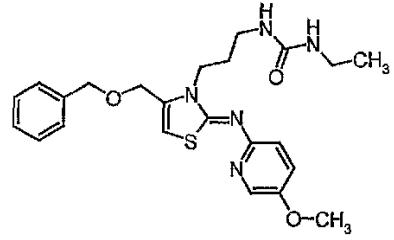
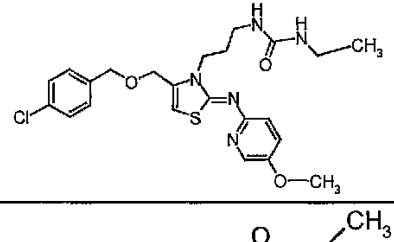
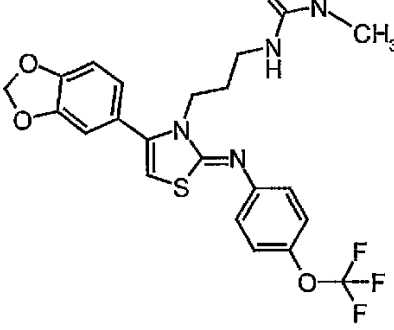
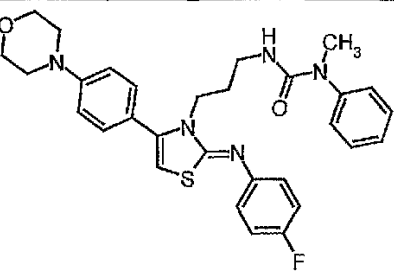
10

20

30

40

表17(その19)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
306		542	543	A	3.99	221
307		455	456	A	3.54	221
308		489	490	A	3.74	221
309		508	509	A	3.64	175
310		545	546	A	3.58	220

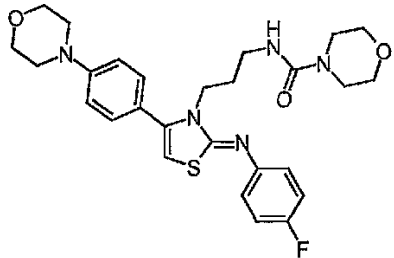
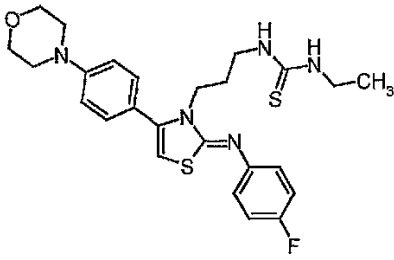
10

20

30

40

表17(その20)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	参考実施例
311		525	526	A	3.27	220
312		499	500	A	3.46	221

10

実施例 313 ~ 319

以下、対応するBocで保護されたアミノ化合物を用いて、実施例150と同様の反応により、表18に示される化合物を得た。

20

表18(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
313		405	406	A	3.24
314		433	434	A	3.49
315		449	450	A	3.41
316		493	494	A	3.42
317		463	464	A	3.55

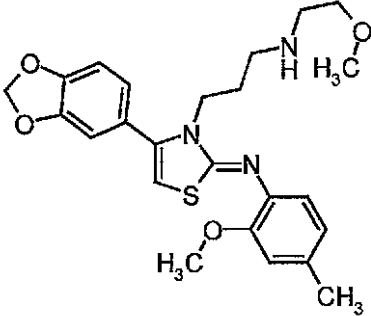
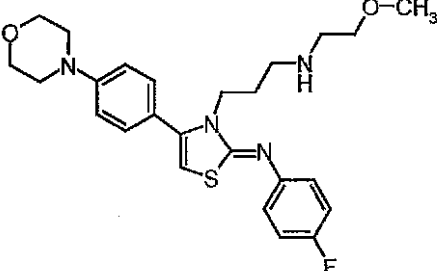
10

20

30

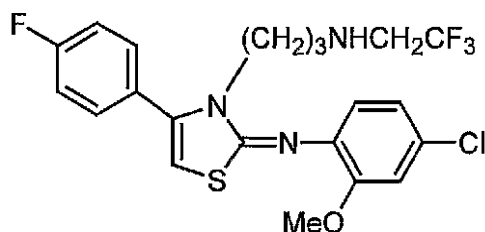
40

表18(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
318		455	456	A	3.07
319		470	471	A	3.02

実施例 320

4 - クロロ - N - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { 3 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] プロピル } チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] - 2 - メトキシアニリン



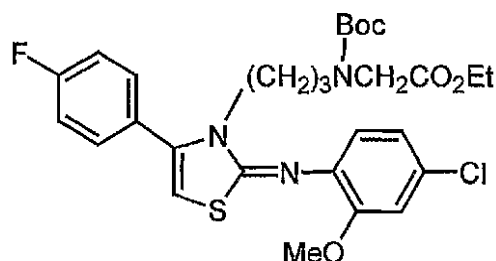
実施例 106 で得られる化合物 (1 . 0 g 、 フリーアミノ体) 、 トリエチルアミン (0 . 7 2 m l) とテトラヒドロフラン (5 m l) の混合物に 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルフォネート (5 9 2 m g) を加え窒素雰囲気下 2 時間還流した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン - 酢酸エチル (8 5 : 1 5)] で精製し、標題化合物 (8 0 0 m g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 7 2 (2 H , m) , 2 . 6 4 (2 H , t , J = 6 . 6) , 3 . 0 4 (2 H , q , J = 9 . 5) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 9 5 (2 H , t , J = 6 . 8) , 5 . 7 7 (1 H , s) , 6 . 9 0 - 6 . 9 8 (3 H , m) , 7 . 1 5 (2 H , dd , J = 8 . 8 , J = 8 . 6) , 7 . 3 6 (2 H , dd , J = 5 . 3 , J = 8 . 8) .

LC / MS : m / z = 4 7 4 (MH^+) 、 保持時間 3 . 6 8 m i n (条件 A)

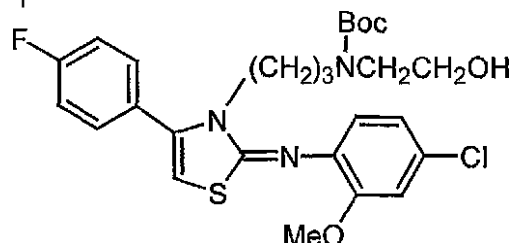
実施例 321

2 - ({ 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) エタノール (1) エチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシネート



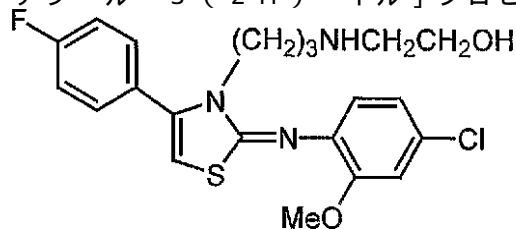
実施例 215 で得られる化合物 (24.6 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に二炭酸ジtert-ブチル (11.26 g) を加え、室温において 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物 (27.7 g) を油状物として得た。

(2) tert-ブチル 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル (2 - ヒドロキシエチル) カルバメート



上記 (1) で得られた化合物 (3 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に水素化ほう素リチウム (170 mg) を加え、室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1)] で精製し、標題化合物 (2.14 g) をアモルファスとして得た。

(3) 2 - ({ 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) エタノール



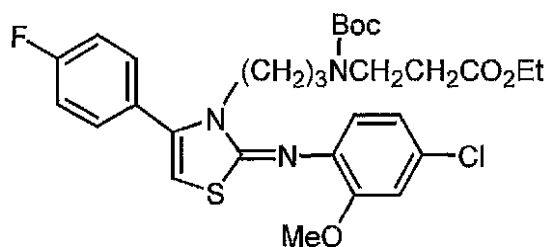
上記 (2) で得られた化合物 (850 mg) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (758 mg) を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.02 (2H, m), 2.89 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J = 5.3$), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 2.2$, $J = 8.4$), 7.35 - 7.44 (4H, m), 7.67 (2H, dd, $J = 8.6$, $J = 5.3$), 9.10 (2H, brs).

LC/MS: $m/z = 436$ (MH^+)、保持時間 3.18 min (条件 A)

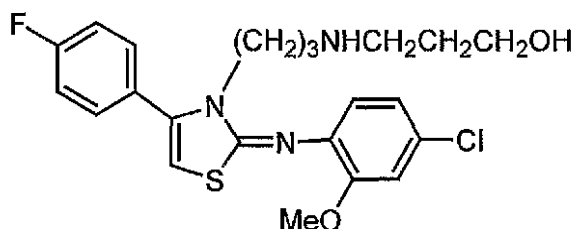
実施例 322

3 - ({ 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) - 1 - プロパノール (1) エチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - アラニネート



実施例 216 で得られるアミノ化合物 (1.87 g) を用い、実施例 321 (1) と同様の方法により標題化合物 (2.16 g) を油状物として得た。

(2) 3 - ({ 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) - 1 - プロパノール 10



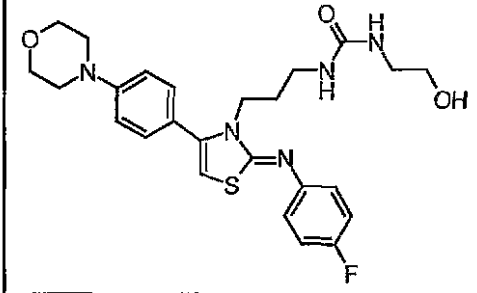
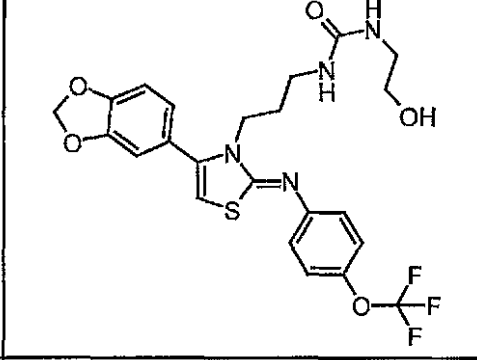
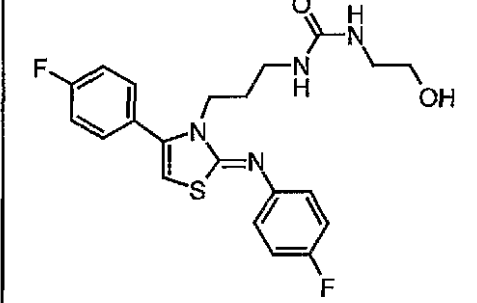
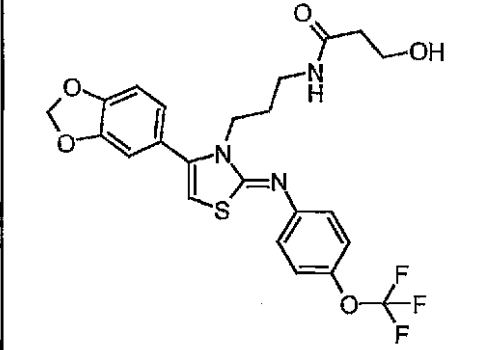
上記 (1) で得られた化合物 (1.3 g) を用い、実施例 321 (2)、(3) と同様に反応を行い、標題化合物 (889 mg) を塩酸塩として得た。

LC / MS : m / z = 450 (MH⁺)、保持時間 3.21 min (条件 A)

実施例 323 ~ 326

以下、対応するエステル化合物を用いて、実施例 321 (2) と同様の反応により、表 19 に示される化合物を得た。

表 19

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
323		499	500	A	3.10
324		524	525	A	3.45
325		432	433	A	3.01
326		509	510	A	3.46

実施例 327

N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオ
ロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシン

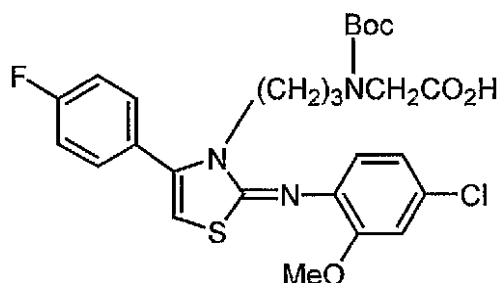
(1) N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 -
メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) -
イル] プロピル } グリシン

10

20

30

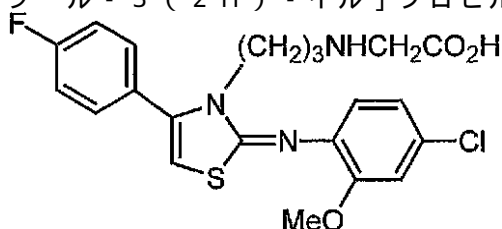
40



実施例 3 2 1 (1) で得られた化合物 (3 g) のエタノール (5 m l) 溶液に 4 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) を滴下し、室温において 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、10%クエン酸水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (2 . 9 2 g) を泡状物質として得た。

10

(2) N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシン



20

上記 (1) で得られた化合物 (6 6 5 m g) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (5 7 7 m g) を塩酸塩として得た。

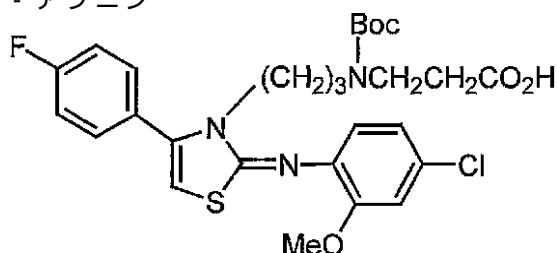
LC / MS : m / z = 4 5 0 (M H ⁺)、保持時間 3 . 2 0 m i n (条件 A) .

実施例 3 2 8

N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - アラニン

(1) N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - アラニン

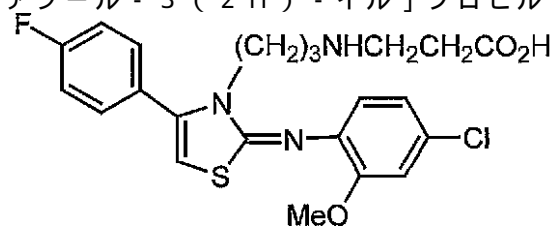
30



実施例 3 2 2 (1) で得られたエステル化合物 (8 5 0 m g) を用い、実施例 3 2 7 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (7 1 5 m g) を泡状物質として得た。

(2) N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - アラニン

40



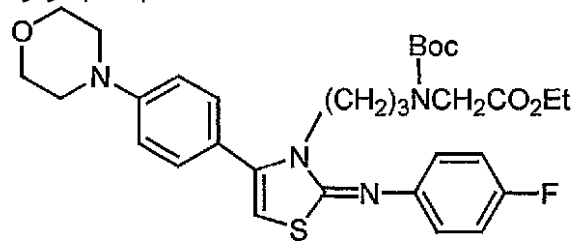
上記 (1) で得られた化合物 (7 0 0 m g) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (5 8 8 m g) を塩酸塩として得た。

LC / MS : m / z = 4 6 4 (M H ⁺)、保持時間 3 . 2 6 m i n (条件 A) .

50

実施例 3 2 9

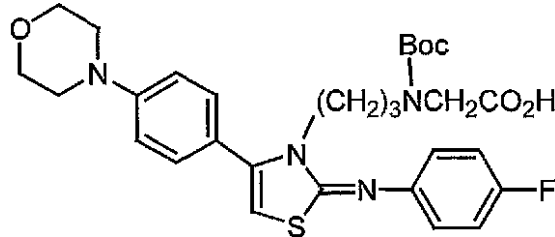
N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシン
 (1) エチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシネート



10

実施例 2 5 2 で得られるアミノ化合物 (3 . 3 g) を用い、実施例 3 2 1 (1) と同様の方法により標題化合物 (4 . 1 g) を油状物として得た。

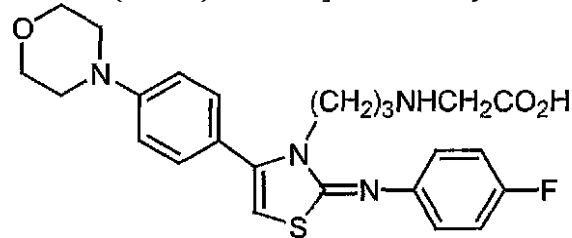
(2) N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシン



20

上記 (1) で得られた化合物 (4 . 1 g) を用い、実施例 3 2 7 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (3 . 0 g) を泡状物質として得た。

(3) N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシン



30

上記 (2) で得られた化合物 (3 0 m g) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (3 1 m g) を塩酸塩として得た。

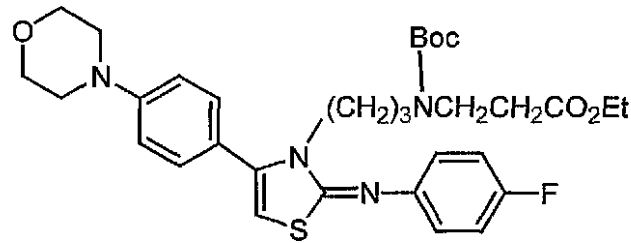
LC / MS : m / z = 4 7 1 (M H ⁺)、保持時間 2 . 9 2 m i n (条件 A)

実施例 3 3 0

N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - アラニン

(1) エチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - アラネート

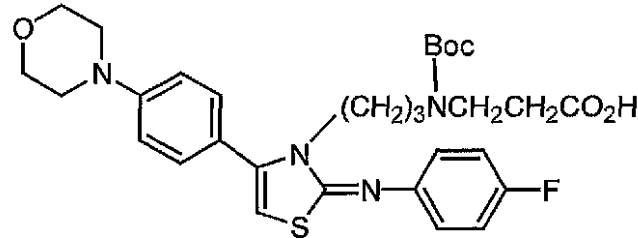
40



実施例 253 で得られるアミノ化合物 (900 mg) を用い、実施例 321 (1) と同様の方法により標題化合物 (1.08 g) を油状物として得た。

(2) N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 3 - [(2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル) プロピル] - - アラニン

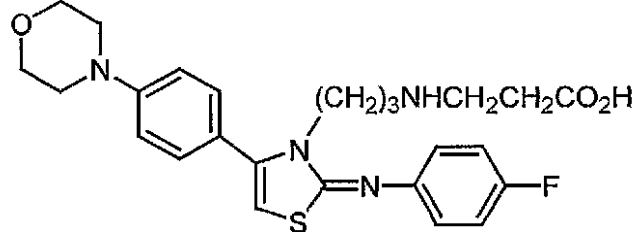
10



上記 (1) で得られた化合物 (1.08 g) を用い、実施例 327 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (800 mg) を泡状物質として得た。

20

(3) N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - - アラニン



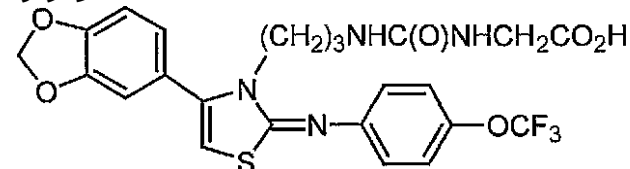
上記 (2) で得られた化合物 (300 mg) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (310 mg) を塩酸塩として得た。

30

LC / MS : m / z = 485 (MH⁺)、保持時間 3.13 min (条件 A)

実施例 331

N - [({ 3 - [4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミノ } チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) カルボニル] グリシン



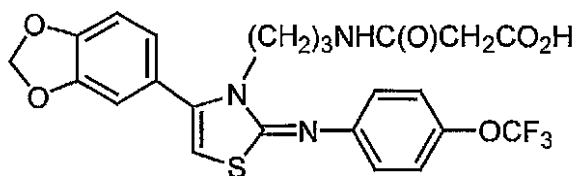
40

実施例 277 で得られた化合物 (800 mg) を用い、実施例 327 (1) と同様に反応を行い、酢酸エチルより結晶化し標題化合物 (726 mg) を得た。

LC / MS : m / z = 539 (MH⁺)、保持時間 3.50 min (条件 A)

実施例 332

3 - ({ 3 - [4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミノ } チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) - 3 - オキソプロパノイック アシッド



実施例 234 で得られた化合物 (800 mg) を用い、実施例 327 (1) と同様に反応を行い、酢酸エチルより結晶化し標題化合物 (726 mg) を得た。

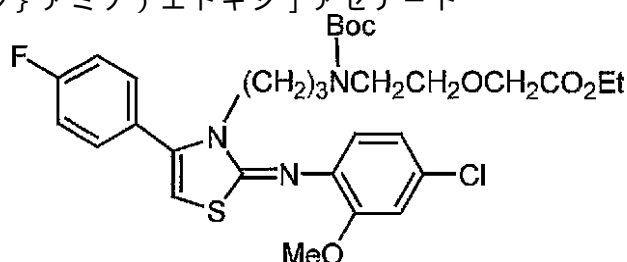
LC/MS: $m/z = 524$ (MH^+)、保持時間 3.55 min (条件 A)

実施例 333

[2 - ({ 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) エトキシ] アセティック アシッド

10

(1) エチル [2 - ((tert - ブトキシカルボニル) { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) エトキシ] アセテート

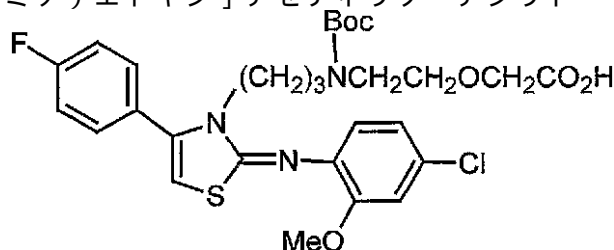


20

実施例 321 (2) で得られた化合物 (1.1 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム (410 mg、60% オイルデイスパーション) を数回に分けて添加し 30 分間攪拌した。反応混合物にプロモ酢酸エチル (0.45 ml) を加え室温に戻し 6 時間攪拌した。反応混合物を氷冷下 5% クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン - 酢酸エチル (8 : 2)] で精製し、標題化合物 (980 mg) を無色オイルとして得た。

30

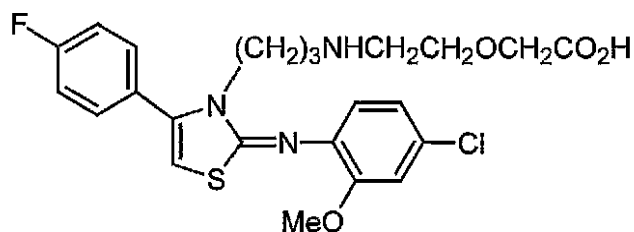
(2) [2 - ((tert - ブトキシカルボニル) { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) エトキシ] アセティック アシッド



40

上記 (1) で得られた化合物 (950 mg) を用い、実施例 327 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (762 mg) を泡状物質として得た。

(3) [2 - ({ 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アミノ) エトキシ] アセティック アシッド



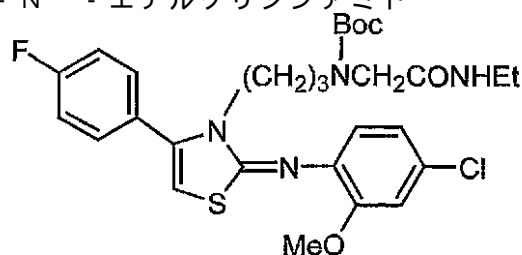
上記(2)で得られた化合物(750mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(579mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 494$ (MH^+)、保持時間3.27min(条件A)

実施例334

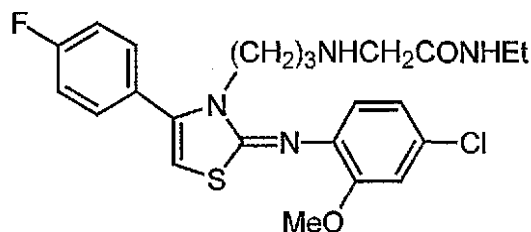
N^2 - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N^1 - エチルグリシンアミド

(1) N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^2 - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N^1 - エチルグリシンアミド



実施例327(1)で得られるカルボン酸化合物(1.0g)、塩酸エチルアミン(297mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(418mg)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(394mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.27ml)を滴下し室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]で精製し、標題化合物(929mg)を泡状物質として得た。

(2) N^2 - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N^1 - エチルグリシンアミド



上記(1)で得られた化合物(900mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(850mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 477$ (MH^+)、保持時間3.36min(条件A)

実施例335

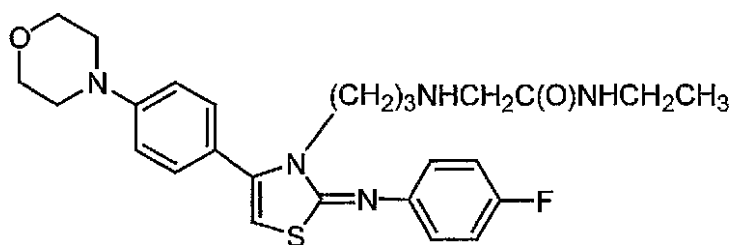
N^1 - エチル - N^2 - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシンアミド

10

20

30

40



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 329 (2) で得られる化合物のジクロロメタン溶液 (43.8 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml に、塩酸エチルアミンの N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (35.0 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液 (35.0 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml とカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液 (79.2 mg/ml Argonaut 社) 1 ml を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン (1 ml) で 2 回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、続いて水 (2 ml) で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、ジクロロメタン (1 ml) で 2 回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に 90% トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え室温で 2 時間攪拌の後、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、過剰量のイオン交換樹脂 (Dowex 1-X8、OH 型) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン (1 ml) で 2 回洗浄後、濾液を濃縮し、表題化合物 (6 mg) を得た。

LC/MS : $m/z = 498$ (MH^+)、保持時間 3.01 min (条件 A)

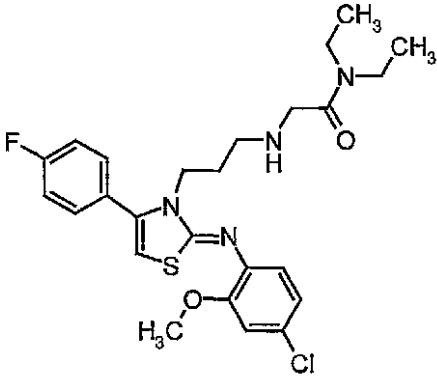
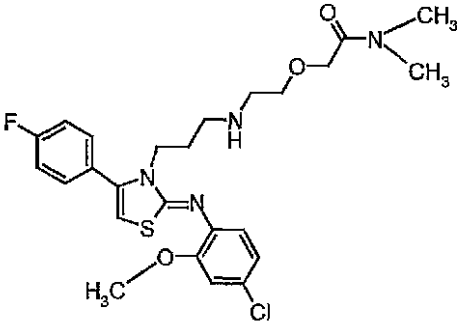
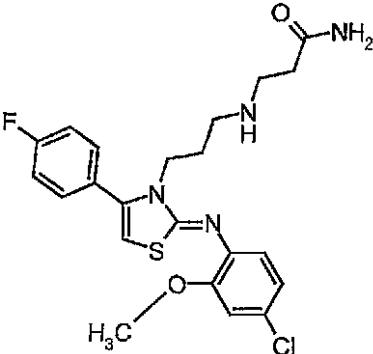
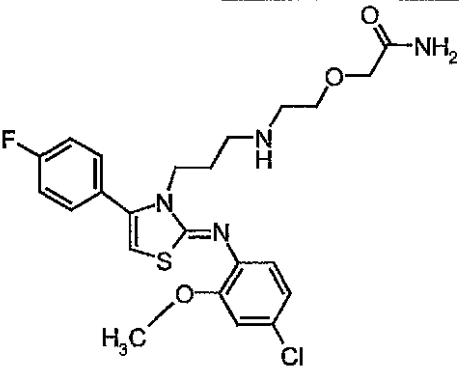
実施例 336 ~ 347

以下、実施例 334 または実施例 335 と同様の反応により、対応するカルボン酸化合物と各種アミンを反応させて、表 20 に示される化合物を得た。

10

20

表 20 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
336		504	505	A	3.59
337		520	521	A	3.33
338		462	463	A	3.14
339		492	493	A	3.18

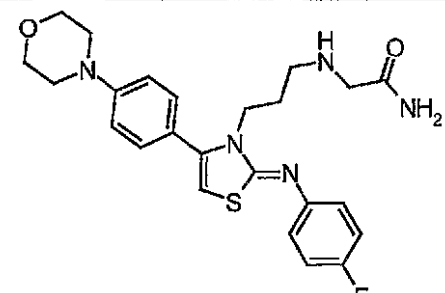
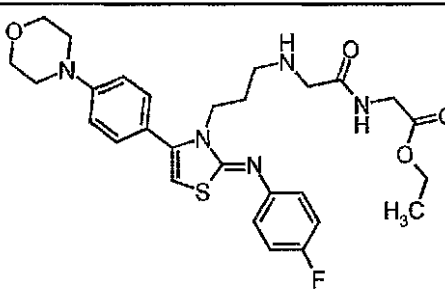
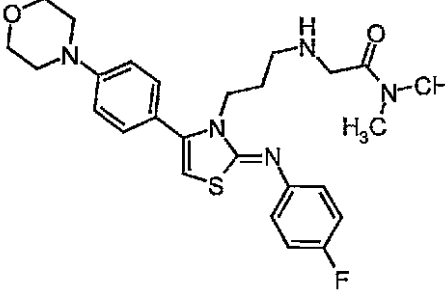
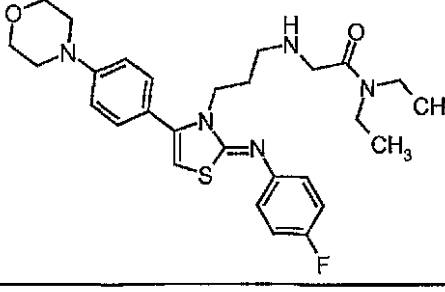
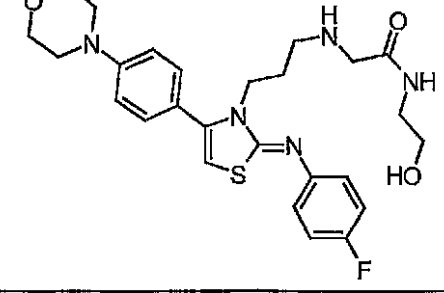
10

20

30

40

表 20 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
340		469	470	A	2.89
341		555	556	A	3.11
342		497	498	A	2.98
343		525	526	A	3.18
344		513	514	A	2.90

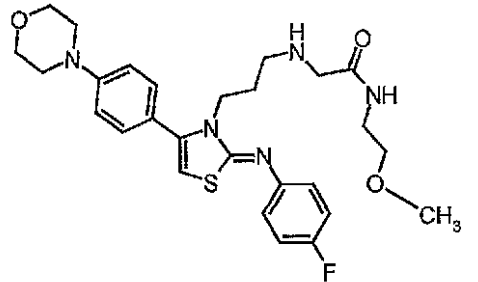
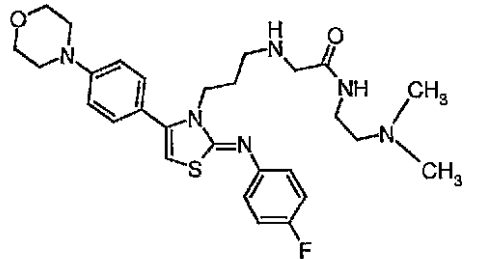
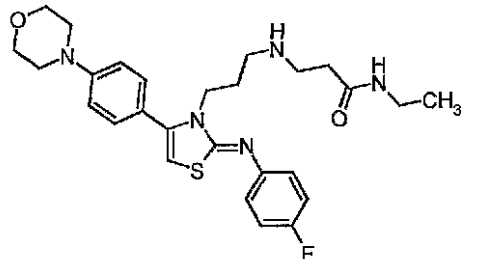
10

20

30

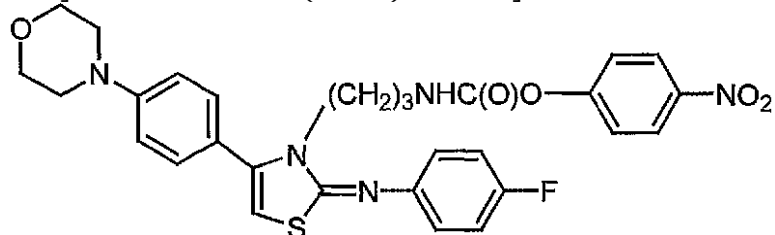
40

表 20 (その 3)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
345		527	528	A	2.99
346		540	541	A	2.83
347		511	512	A	3.02

実施例 348

4 - ニトロフェニル 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モル
ホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピルカルバメート

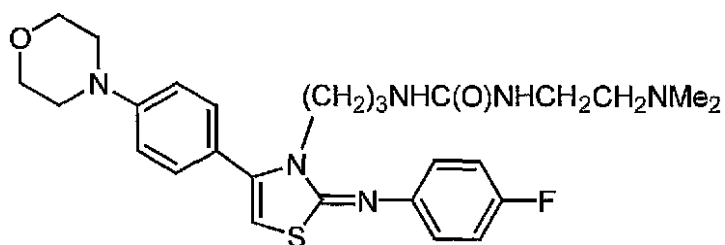


実施例 195 で得られた化合物 (3 . 0 g 、 塩酸塩) をテトラヒドロフラン (36 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、氷浴中においてジイソプロピルエチルアミン (5 ml) を滴下し 30 分間攪拌した。反応混合物にクロロ蟻酸 4 - ニトロフェニル (1 . 19 g) を加え 3 . 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を n - ヘキサン - 酢酸エチルで結晶化し、標題化合物 (2 . 57 g) 得た。

¹ H - NMR (CDCl₃) : 1 . 72 (2 H , m) , 3 . 23 - 3 . 30 (6 H , m) , 3 . 88 (4 H , t , J = 4 . 9) , 3 . 99 (2 H , t , J = 6 . 2) , 5 . 78 (1 H , s) , 6 . 96 (2 H , d , J = 8 . 8) , 7 . 02 - 7 . 10 (4 H , m) , 7 . 22 - 7 . 29 (5 H , m) , 8 . 21 (2 H , dd , J = 7 . 1 , J = 2 . 0) .

実施例 349

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N' - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } ウレア



実施例 348 で得られた化合物 (108 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し窒素
 雰囲気下、室温において N, N - ジメチルエチレンジアミン (33 mg) を加え 1 時間攪
 拌した。応混合物に 1 % 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機
 層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (8
 4 mg) を淡黄色の個体として得た。

10

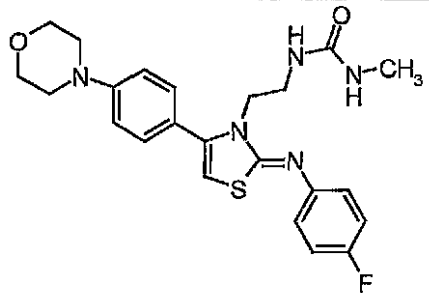
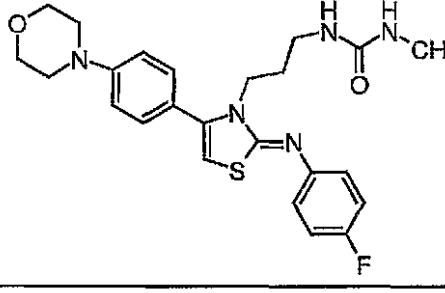
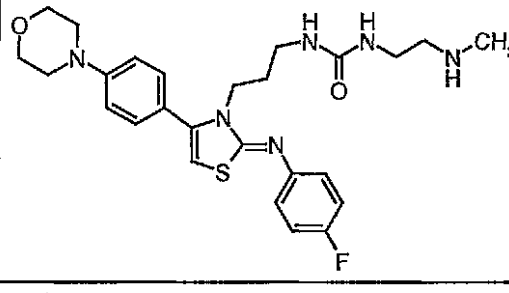
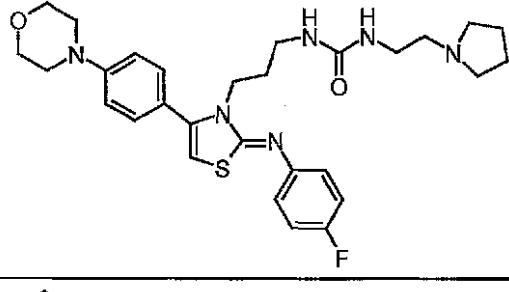
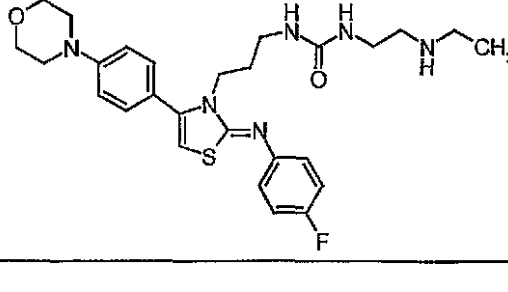
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.66 (2 H , m) , 2.13 (6 H , s) , 2.2
 2 (2 H , t , $J = 7.2$) , 3.09 - 3.19 (4 H , m) , 3.24 (4 H , t ,
 $J = 4.8$) , 3.87 - 3.94 (6 H , m) , 4.68 (1 H , t , $J = 4.9$) ,
 5.71 (1 H , s) , 5.94 (1 H , m) , 6.94 (2 H , d , $J = 8.8$) , 6
 .98 - 7.06 (4 H , m) , 7.26 (2 H , dd , $J = 7.0$, $J = 1.9$) .
 LC/MS : $m/z = 527$ (MH^+) 、保持時間 2.94 min (条件 A)

実施例 350 ~ 355

以下、実施例 348、349 と同様の反応により、表 21 に示される化合物を得た。

20

表 21 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
350		455	456	A	3.17
351		469	470	A	3.16
352		512	513	A	2.92
353		552	553	A	2.96
354		526	527	A	2.99

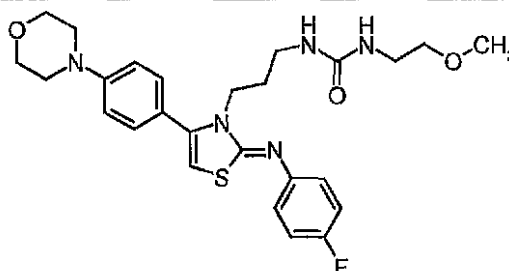
10

20

30

40

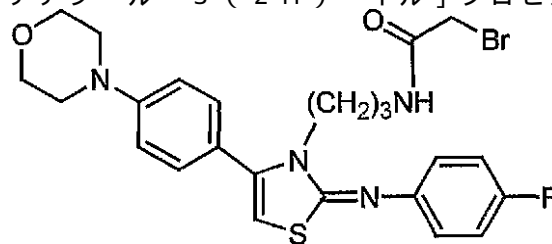
表 21 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
355		513	514	A	3.26

10

実施例 356

2 - ブロモ - N - { 3 - [2 - [(4 - フィルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アセトアミド

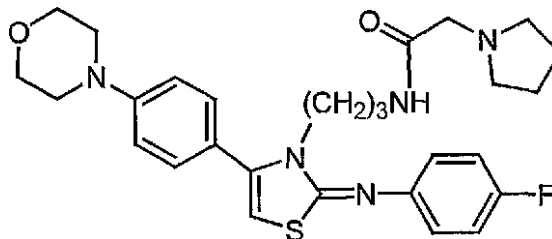


20

実施例 195 で得られた化合物 (2 . 0 g 、 塩酸塩) とプロモアセチルクロライド (6 6 3 m g) を用い、実施例 168 と同様に反応を行い、アモルファスとして標題化合物 (1 . 2 g) を得た。

実施例 357

N - { 3 - [2 - [(4 - フルオロフェニル) イミノ] - 4 - [4 - (モルホリノ) フェニル] チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - 2 - (1 - ピロリジニル) アセトアミド



30

実施例 356 で得られた化合物 (2 0 0 m g) 、ピロリジン (0 . 3 2 m l) と N , N - ジメチルホルムアミド (2 m l) の混合物を室温において 8 時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム - メタノール (9 7 : 3)] で精製し、標題化合物 (1 2 3 m g) を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 5 6 - 1 . 6 0 (4 H , m) , 1 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 4 8 (4 H , t , J = 5 . 3) , 3 . 0 7 (2 H , s) , 3 . 1 5 - 3 . 3 0 (6 H , m) , 3 . 8 6 - 3 . 9 2 (6 H , m) , 5 . 6 9 (1 H , s) , 6 . 9 2 - 7 . 0 6 (6 H , m) , 7 . 2 5 (2 H , d , J = 7 . 7) , 7 . 8 5 (1 H , t , J = 6 . 1) .

LC / MS : m / z = 5 2 4 (MH^+) 、保持時間 2 . 9 5 m i n (条件 A)

実施例 358 ~ 361

以下、実施例 357 と同様の反応により、実施例 356 で得た化合物と各種アミンを反応させて、表 22 に示される化合物を得た。

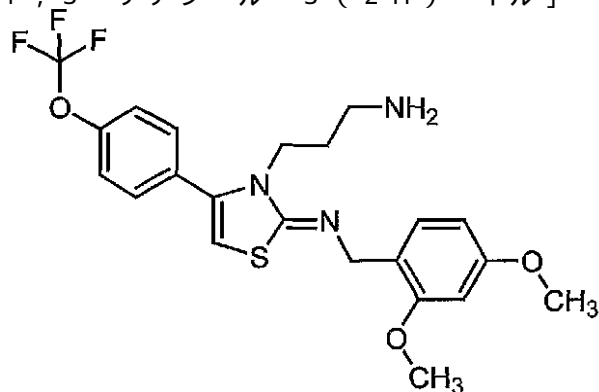
50

表 2 2

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
358		559	560	A	3.14
359		545	546	A	3.63
360		497	498	A	2.92
361		497	498	A	2.92

実施例 3 6 2

3 - [2 - [(2 , 4 - ジメトキシベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] - 1 - プロパンアミン



10

20

30

40

50

参考例 90 で得られるチオウレア (3.40 g)、4 - (トリフルオロメトキシ) フェナシルプロミド (2.76 g) のエタノール (90 ml) 溶液を 22 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1)] で精製し、環化体 (1.32 g) を得た。得られた環化体 (1.20 g) に 4 N 塩酸 / ジオキサン (12 ml) を加え 0.5 時間室温で攪拌した後、エーテルを加えて濾取し、標題化合物 (0.87 g) を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.86 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.2$), 4.52 (2H, d, $J = 5.0$), 6.57 (1H, dd, $J = 2.4$, $J = 8.4$), 6.64 (1H, d, $J = 2.4$), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.4$), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$), 7.71 (2H, d, $J = 8.6$), 8.96 (3H, br s), 11.13 (1H, m).

LC / MS : $m/z = 468$ (MH^+)、保持時間 3.18 min (条件 A)

実施例 363 ~ 372

実施例 362 または 373 と同様の方法により、表 23 に示される化合物を得た。

表 23 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
363		405	406	A	3.05	362
364		441	442	A	3.25	362
365		427	428	A	2.94	362
366		555	556	A	3.92	373
367		559	560	A	4.08	373
368		513	514	A	3.97	373
369		541	542	A	3.78	373

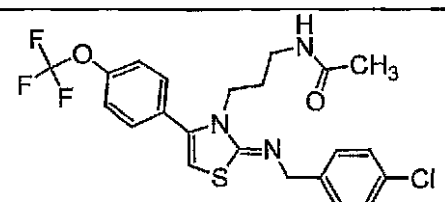
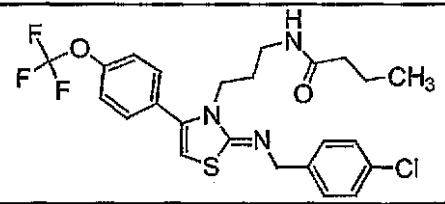
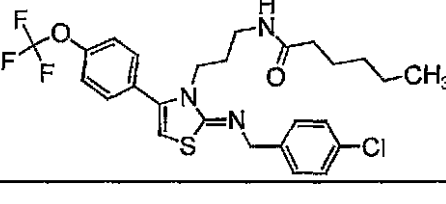
10

20

30

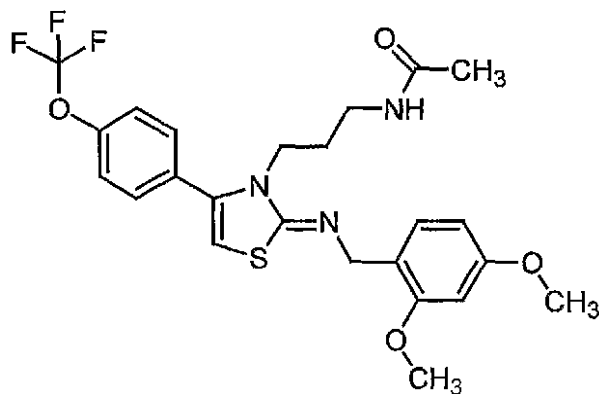
40

表 23 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
370		483	484	A	3.68	373
371		511	512	A	3.91	373
372		539	540	A	4.19	373

実施例 373

N - { 3 - [2 - [(2 , 4 - ジメトキシベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオ
ロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } アセトア
ミド



実施例 362 で得られる化合物 (250 mg、塩酸塩)、トリエチルアミン (0.22 m
l) とテトラヒドロフラン (3 ml) の混合物に氷冷下無水酢酸 (48 μ l) を加え 2 時
間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄
後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー [2%メタノール - クロロホルム] で精製し、標題化合物 (230 mg) を得た

¹ H - NMR (CDCl₃) : 1.48 (2H, m) , 1.53 (3H, s) , 3.1
2 (2H, m) , 3.78 - 3.83 (8H, m) , 4.21 (2H, s) , 5.84 (1H, s) , 6.46 - 6.48 (2H, m) , 7.27 - 7.40 (6H, m) .

LC / MS : m / z = 510 (MH⁺)、保持時間 3.59 min (条件 A)

実施例 374 ~ 381

実施例 373 または 382 と同様の方法により、表 24 に示される化合物を得た。

表 2 4

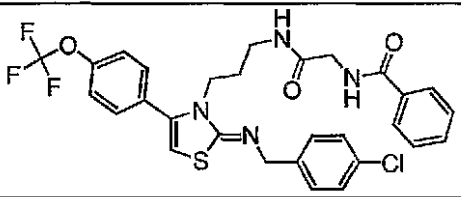
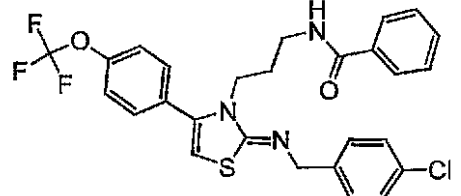
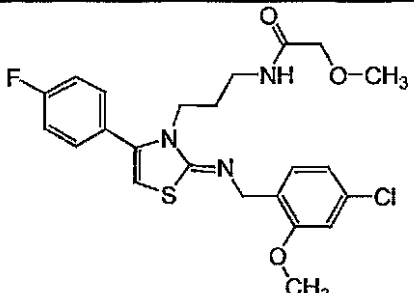
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
374		447	448	A	3.44	373
375		557	558	A	3.8	382
376		543	544	A	3.92	382
377		526	527	A	3.29	382
378		575	576	A	3.96	382

10

20

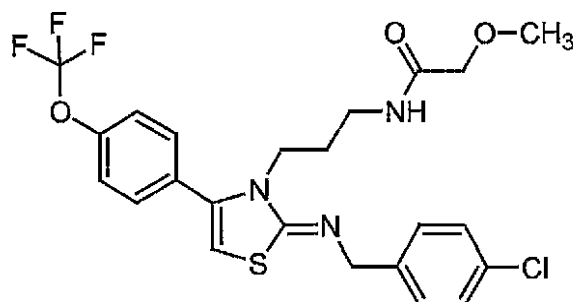
30

表 24 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
379		602	603	A	3.93	382
380		545	546	A	4.03	382
381		477	478	A	3.54	373

実施例 382

N - { 3 - [2 - [(4 - クロロベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - 2 - メトキシアセトアミド



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 364 で得られる化合物 (フリーアミノ体) のテトラヒドロフラン溶液 (45 . 3 μ m o l / m l) 1 m l にメトキシ酢酸のテトラヒドロフラン溶液 (58 . 9 μ m o l / m l) 1 m l 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物のテトラヒドロフラン溶液 (118 μ m o l / m l) 500 μ l と塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドのテトラヒドロフラン懸濁液 (118 μ m o l / m l) 500 μ l を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルム (2 . 5 m l) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 m l) 、続いて水 (2 m l) で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム (1 m l) で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し標題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 514 (M H ⁺) 、 保持時間 3 . 76 m i n (条件 A)

実施例 383

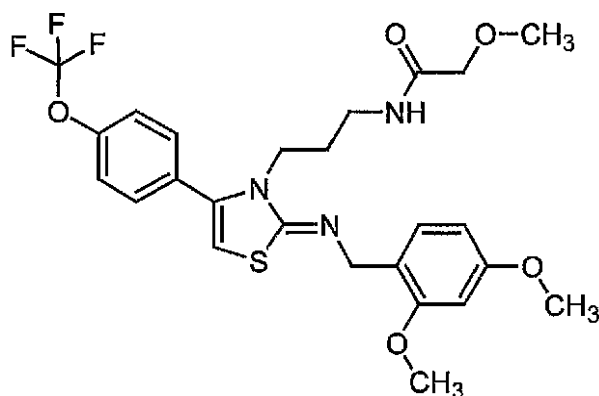
N - { 3 - [2 - [(2 , 4 - ジメトキシベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - 2 - メトキシアセトアミド

10

20

30

40



10

実施例 362 で得られる化合物 (960 mg、塩酸塩)、と 2-メトキシアセチルクロリド (0.2 ml) を用いて実施例 373 と同様に反応を行い、標題化合物 (260 mg) を得た。

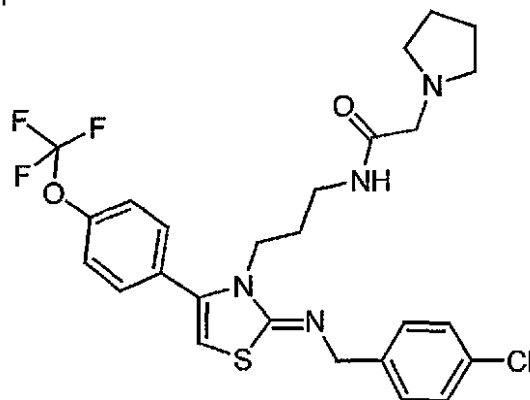
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.64 (2H, m), 3.16 - 3.26 (5H, m), 3.70 (2H, s), 3.76 - 3.89 (8H, m), 4.29 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.46 - 6.50 (2H, m), 7.26 - 7.33 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$), 7.48 (1H, m).

LC/MS: $m/z = 540$ (MH^+)、保持時間 3.69 min (条件 A)

実施例 384

N- { 3- [2- [(4-クロロベンジル) イミノ] - 4- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3-チアゾール - 3 (2H) - イル] プロピル } - 2- (1-ピロリジニル) アセトアミド

20



30

実施例 364 で得られる化合物 (100 mg、塩酸塩)、トリエチルアミン (108 μl) とテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物に氷冷下塩化 2-プロモアセチル (30 mg) を加え 1 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n -ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1)] で精製し、反応中間体 (82 mg) を得た。得られた反応中間体 (80 mg)、トリエチルアミン (20 μl) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物にピロリジン (0.119 ml) を加え 1 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [3%メタノール - クロロホルム] で精製した後、塩化し、標題化合物 (56 mg) を塩酸塩として得た。

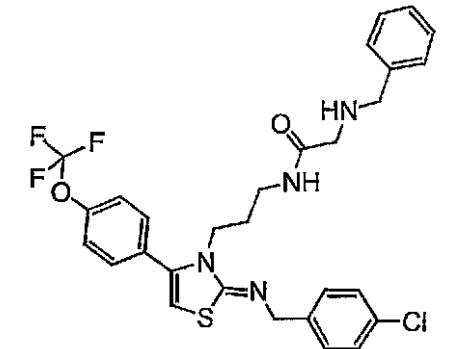
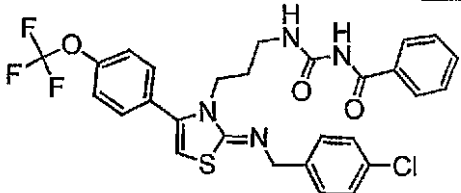
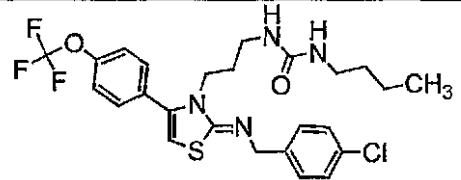
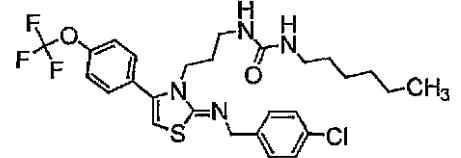
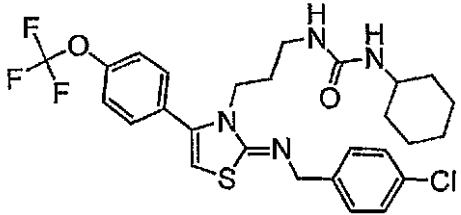
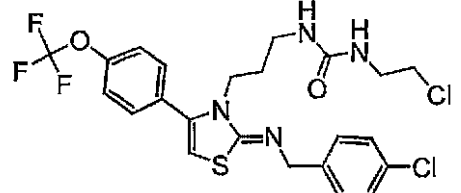
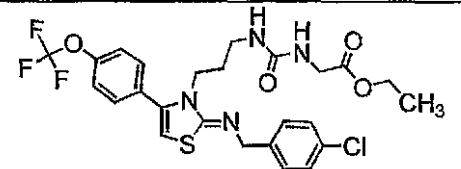
40

LC/MS: $m/z = 553$ (MH^+)、保持時間 3.33 min (条件 A)

実施例 385 ~ 401

実施例 384 または 402 と同様の方法により、表 25 に示される化合物を得た。

表 25 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
385		588	589	A	3.48	384
386		588	589	A	4.11	402
387		540	541	A	4.06	402
388		568	569	B	2.94	402
389		566	567	A	4.18	402
390		546	547	A	3.95	402
391		570	571	A	3.88	402

10

20

30

40

表 25 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
392		560	561	A	4.09	402
393		578	579	A	4.13	402
394		608	609	B	3.06	402
395		574	575	A	4.1	402
396		528	529	A	3.93	402
397		590	591	A	4.01	402
398		439	440	A	2.46	402

10

20

30

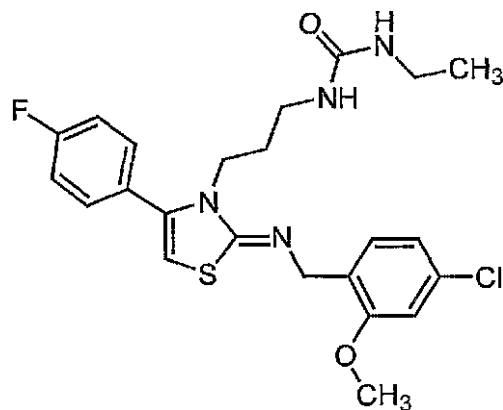
40

表 25 (その 3)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	参考実施例
399		452	453	A	3.59	402
400		499	500	A	3.41	402
401		425	426	A	2.20	402

実施例 402

N - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N ' - エチルウレア



実施例 363 で得られる化合物 (800 mg 、フリーアミン) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にイソシアン酸エチル (0.16 ml) を加え 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣にイソプロピルアルコールを加え濾取し、標題化合物 (453 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3 H , t , $J = 7.2$) , 1.43 (2 H , m) , 2.93 - 3.06 (4 H , m) , 3.33 (1 H , m) , 3.81 (2 H , t , $J = 6.2$) , 3.85 (3 H , s) , 4.18 (2 H , s) , 5.82 (1 H , s) , 6.06 (1 H , m) , 6.91 (1 H , s) , 6.97 (1 H , d , $J = 8.1$) , 7.13 (2 H , dd , $J = 8.6$, $J = 8.4$) , 7.33 (2 H , dd , $J = 8.6$, $J = 5.3$) , 7.44 (1 H , d , $J = 8.1$) .

LC / MS : $m/z = 477$ (MH^+) 、保持時間 3.60 min (条件 A)

実施例 403 ~ 408

実施例 373、402 または 409 と同様の方法により、表 26 に示される化合物を得た

10

20

30

40

50

表 2 6

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
403		513	514	A	3.79	402
404		513	514	A	3.79	373
405		554	555	A	3.73	373
406		574	575	A	4.12	373
407		555	556	A	3.29	409
408		581	582	A	3.33	409

実施例 4 0 9

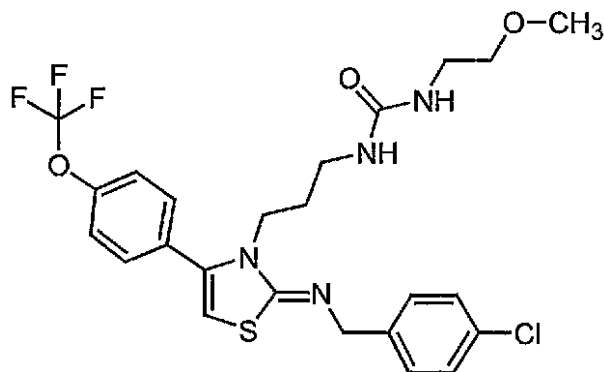
N - { 3 - [2 - [(4 - クロロベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N ' - (2 - メトキシエチル) ウレア

10

20

30

40



10

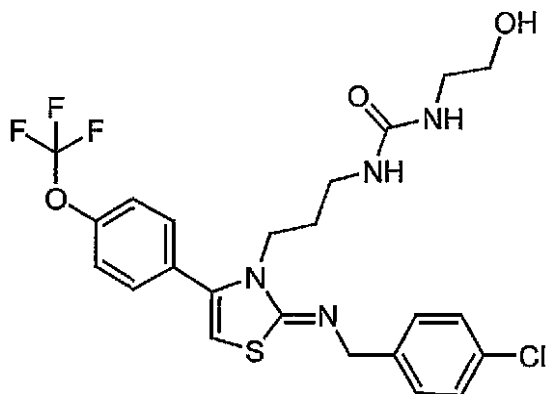
実施例 364 で得られる化合物 (1.54 g、塩酸塩)、ジイソプロピルエチルアミン (1.94 g) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に氷冷下クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (1.21 g) を加え 2 時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、反応中間体 (1.73 g) を得た。得られた反応中間体 (100 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 2 - メトキシエチルアミン (25 mg) を加え 2 時間攪拌した後、反応混合物に 5 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に n - ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) を加え濾取し、標題化合物 (60 mg) を得た。

20

LC / MS : $m/z = 543$ (MH^+)、保持時間 3.73 min (条件 A)

実施例 410

{ 3 - [2 - [(4 - クロロベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - (2 - ヒドロキシエチル) ウレア



30

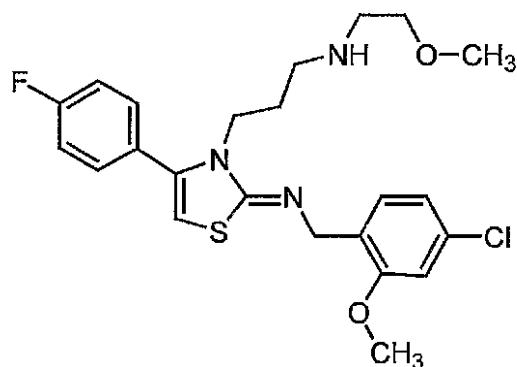
実施例 409 と同様の方法により、標記の化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 529$ (MH^+)、保持時間 3.56 min (条件 A)

実施例 411

3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] - (2 - メトキシエチル) - 1 - プロパンアミン

40



10

実施例 363 で得られる化合物を常法に従い Boc 化し、得られた化合物 (1.00 g)、水素化ナトリウム (0.24 g)、ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を 0.5 時間攪拌した後、臭化 2-メトキシエチルを加え 6 時間攪拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム - 酢酸エチル (4 : 1)] で精製した後、4 N 塩酸 / ジオキサン (2 ml) を加え 3 時間室温で攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にアンモニア水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (185 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.73 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 6.8), 2.61 (2H, t, J = 5.1), 3.28 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 5.1), 3.82 - 3.86 (5H, m), 4.26 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 1.8), 6.93 (1H, dd, J = 1.8, J = 8.1), 7.12 (2H, dd, J = 8.6, J = 8.4), 7.35 (2H, dd, J = 8.6, J = 5.3), 7.46 (1H, d, J = 8.1).

LC/MS : m/z = 465 (MH⁺)、保持時間 3.13 min (条件 A)

実施例 412 ~ 416

実施例 411 と同様の方法により、表 27 に示される化合物を得た。

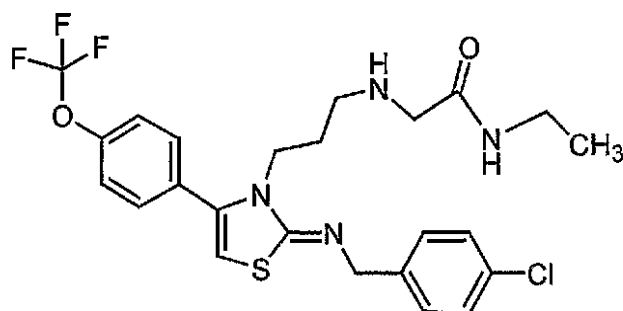
20

表 2 7

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
412		525	526	A	3.27	411
413		549	550	A	3.73	411
414		499				411
415		527	528	A	3.42	411
416		541	542	A	3.46	411

実施例 4 1 7

N^2 - { 3 - [2 - [(4 - クロロベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } - N^1 - エチルグリシンアミド



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 4 2 7 で得られる化合物を常法に

10

20

30

40

50

従いBoc化し、得られた化合物のジクロロメタン溶液(43.8 $\mu\text{mol/ml}$)に、塩酸エチルアミンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(35.0 $\mu\text{mol/ml}$)1ml、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 $\mu\text{mol/ml}$)1mlとカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2 mg/ml Argonaut社)1mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、ジクロロメタン(1ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2ml)を加え室温で2時間攪拌の後、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2ml)に溶解し、過剰量のイオン交換樹脂(Dowex 1-X8、OH型)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を濃縮し、標題化合物を得た。

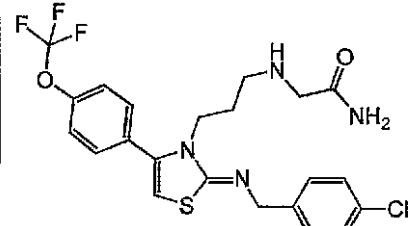
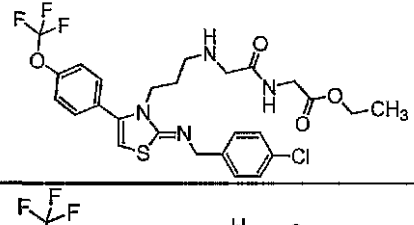
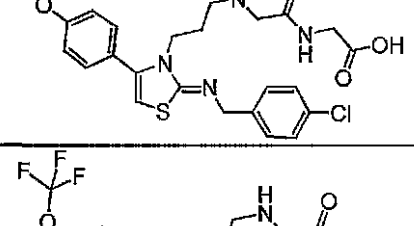
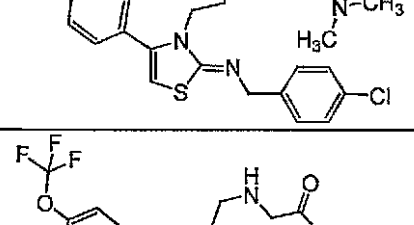
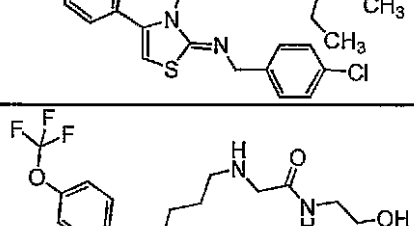
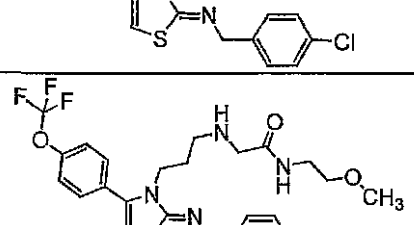
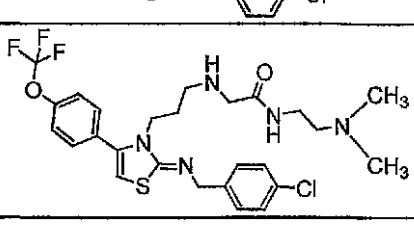
10

LC/MS: $m/z = 527$ (MH^+)、保持時間3.34 min (条件A)

実施例418~426

実施例417または427と同様の方法により、表28に示される化合物を得た。

表 28 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
418		498	499	A	3.25	417
419		584	585	A	3.40	417
420		556	557	A	3.25	427
421		526	527	A	3.33	417
422		554	555	A	3.44	417
423		542	543	A	3.23	417
424		556	557	A	3.30	417
425		569	570	A	3.12	417

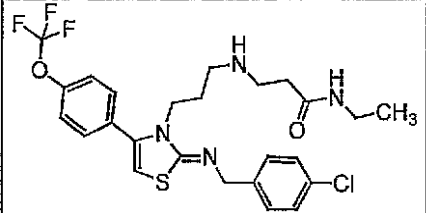
10

20

30

40

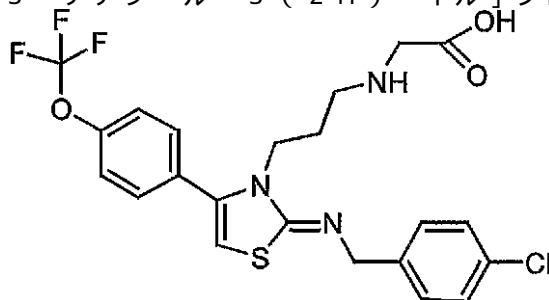
表 28 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
426		540	541	A	3.35	417

10

実施例 4 2 7

N - { 3 - [2 - [(4 - クロロベンジル) イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グリシン



20

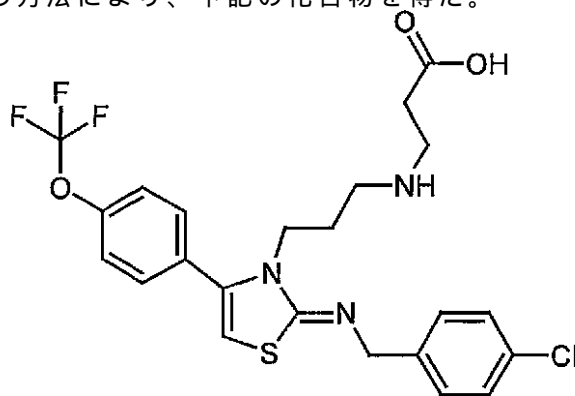
実施例 4 1 5 で得られる化合物を常法に従い Boc 化し、得られた化合物 (1 . 2 3 g)、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 m l)、エタノール (6 m l) の混合物を 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に 1 0 % クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に、4 N 塩酸 / ジオキサン (2 m l) を加え 3 時間室温で攪拌した後、エーテルを加えて濾取し、標題化合物 (1 4 8 m g) を塩酸塩として得た。

LC / MS : m / z = 5 0 0 (M H ⁺)、保持時間 3 . 3 1 m i n (条件 A)

実施例 4 2 8

実施例 4 2 7 と同様の方法により、下記の化合物を得た。

30

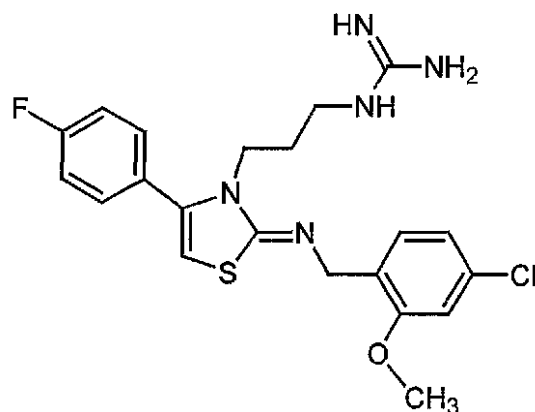


40

LC / MS : m / z = 5 1 4 (M H ⁺)、保持時間 3 . 3 0 m i n (条件 A)

実施例 4 2 9

N' - { 3 - [2 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) イミノ] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 3 (2 H) - イル] プロピル } グアニジン



10

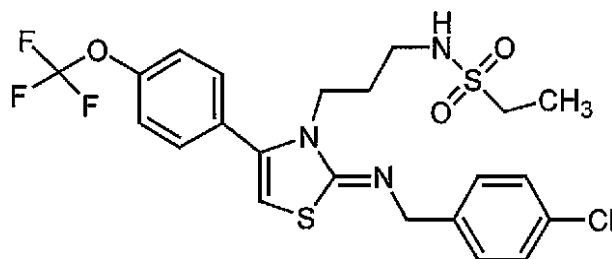
実施例 363 で得られる化合物 (800 mg、フリーアミン)、1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルイソチオウレア (576 mg) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物を 3 時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1) で精製し、反応中間体 (529 mg) を得た。得られた反応中間体 (1000 mg) に 4 N 塩酸 / ジオキサン (20 ml) を加え 4 時間室温で攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にアンモニア水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [10% メタノール-クロロホルム] で精製し、標題化合物 (278 mg) を得た。

20

LC/MS : m/z = 448 (MH⁺)、保持時間 3.08 min (条件 A)

実施例 430

N'-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}エタンスルホンアミド



30

コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 364 で得られる化合物 (フリーアミノ体) のテトラヒドロフラン溶液 (45.3 μmol/ml) 1 ml にトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (118 μmol/ml) (500 μl) とエタンスルホンクロライドのテトラヒドロフラン溶液 (58.9 μmol/ml) 1 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物にトリス-アミン樹脂 (Argonaut 社) 約 10 mg とイソシアネート樹脂 (Argonaut 社) 約 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム (1 ml) で 2 回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、続いて水 (2 ml) で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムが入ったフィルターを通し、クロロホルム (1 ml) で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し標題化合物を得た。

40

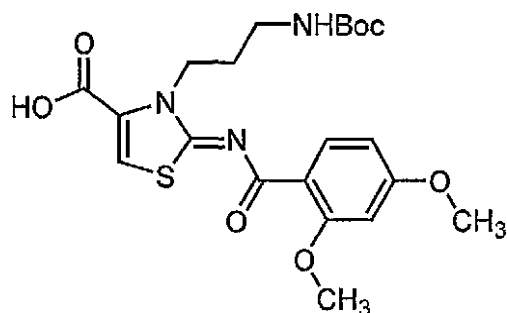
LC/MS : m/z = 534 (MH⁺)、保持時間 3.88 min (条件 A)

実施例 431

3-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

(1) 3-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-2-[(2,4-ジメトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

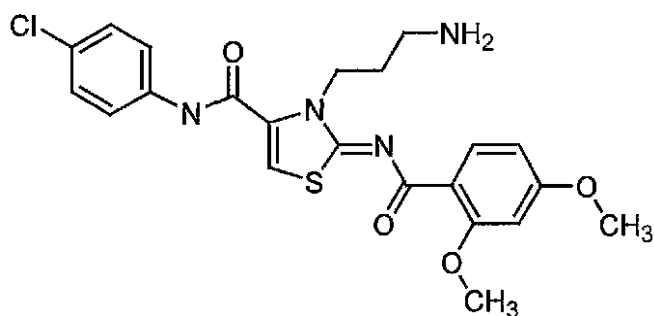
50



参考例 71 で得られるチオウレア (5.00 g)、2-ブロモピルビン酸エチル (1.74 ml) とエタノール (130 ml) の混合物を 60 で加熱攪拌した後、常法に従い Boc 化し、得られたエステル化合物 (2.46 g) を常法に従い加水分解し、標題化合物を得た。

10

(2) 3-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



20

コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち上記 (1) で得られる化合物のジクロロメタン溶液 (43.8 μmol/ml) に、4-クロロフェニルアミンのジクロロメタン溶液 (35.0 μmol/ml) 1 ml、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液 (35.0 μmol/ml) 1 ml とカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液 (79.2 mg/ml Argonaut 社) 1 ml を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン (1 ml) で 2 回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、続いて水 (2 ml) で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、ジクロロメタン (1 ml) で 2 回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に 90% トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え室温で 2 時間攪拌の後、混合物を濃縮し、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

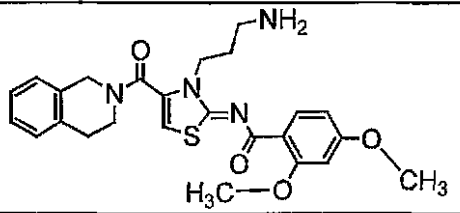
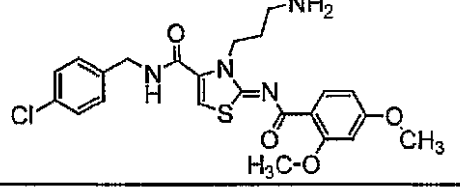
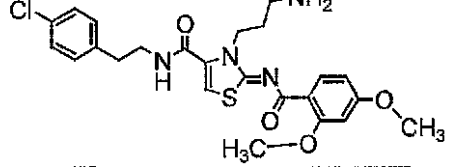
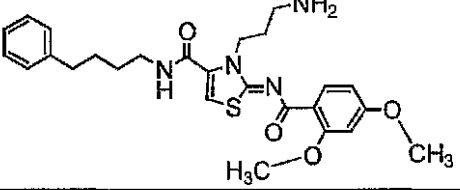
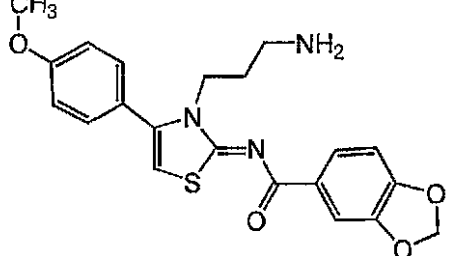
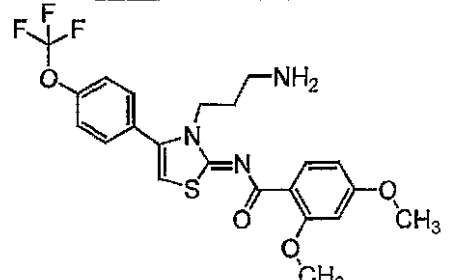
LC/MS: m/z = 475 (MH⁺)、保持時間 3.40 min (条件 A)

実施例 432 ~ 445

実施例 431、362 または 373 と同様の方法により、表 29 に示される化合物を得た。

。

表 29 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
432		481	482	A	3.31	431
433		488	489	A	3.37	431
434		502	503	A	3.45	431
435		497	498	A	3.56	431
436		411	412	A	3.36	362
437		481	482	A	3.52	362

10

20

30

表 29 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
438		419	420	A	3.36	362
439		441	442	A	3.36	362
440		451	452	A	3.66	362
441		411	412	A	3.43	362
442		595	596	A	4.04	373
443		599	600	B	2.6	373

10

20

30

40

表 29 (その 3)

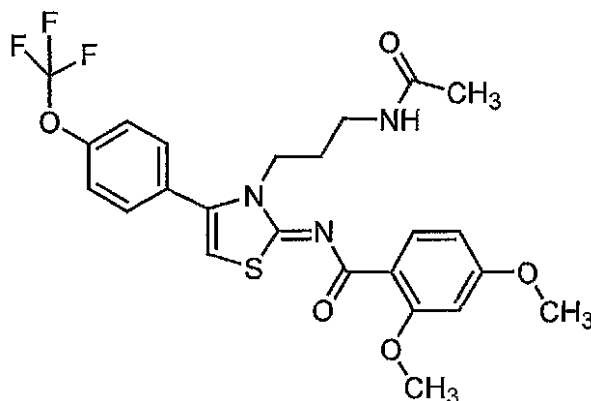
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
444		553	554	A	4.15	373
445		581	582	A	3.85	373

10

実施例 446

N - [3 - [3 - (アセトアミノ) プロピル] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] - 2 , 4 - ジメトキシベンズアミド

20



30

参考例 80 で得られるチオウレア (1 . 00 g)、2 - ブロモ - 4 ' - (トリフルオロメトキシ) アセトフェノン (0 . 87 g) とイソプロパノール (10 ml) の混合物を 70 で 1 時間攪拌した後、放冷し固形物 (1 . 32 g) を濾取した。得られた固形物 (3 . 00 g) に 25 % 臭化水素酸 - 酢酸 (9 ml) を加え、4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトンで希釈し固形物 (1 . 88 g) を濾取した。得られた固形物 (1 . 00 g)、トリエチルアミン (0 . 70 ml)、2 , 4 - ジメトキシベンゾイルクロリド (0 . 50 g) とテトラヒドロフラン (7 ml) の混合物を氷冷下 0 . 5 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエンから結晶化し標題化合物 (0 . 93 g) を得た。

40

融点 : 131 - 132

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 61 - 1 . 65 (5 H , m) , 3 . 07 (2 H , m) , 3 . 86 (3 H , s) , 3 . 93 (3 H , s) , 4 . 33 (2 H , t , J = 6 . 2) , 6 . 54 - 6 . 57 (3 H , m) , 6 . 79 (1 H , m) , 7 . 35 (2 H , d , J = 8 . 1) , 7 . 43 - 7 . 46 (2 H , m) , 8 . 11 (1 H , dd , J = 7 . 0 , J = 2 . 0) .

LC / MS : m / z = 524 (MH⁺)、保持時間 3 . 72 min (条件 A)

実施例 447 ~ 472

50

実施例 373、446 または 431 と同様の方法により、表 30 に示される化合物を得た。

表 30 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
447		551	552	A	4	373
448		579	580	B	2.85	373
449		464	465	A	3.32	446
450		515	516	A	4.01	446
451		498	499	A	4.00	446
452		463	465	A	3.36	446
453		462	464	B	2.64	446

10

20

30

40

50

表30(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
454		491	492	A	4.09	446
455		469	470	B	2.35	446
456		483	484	B	2.06	446
457		507	508	A	4.05	446
458		469	470	A	4.02	446
459		549	550	B	3.75	446

10

20

30

40

表 30 (その 3)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
460		477	478	A	4.09	446
461		516	517	A	3.84	431
462		522	523	A	3.61	431
463		530	531	A	3.73	431
464		544	545	A	3.8	431
465		538	540	A	3.89	431
466		461	462	A	3.83	373

10

20

30

40

表30(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
467		523	524	A	4.16	446
468		493	494	B	2.78	446
469		493	494	B	2.67	446
470		497	498	B	3.34	446
471		497	498	B	3.36	446
472		509	510	A	3.77	373

実施例 473

N - [3 - [3 - (アセチルアミノ) プロピル] - 4 - ({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } メチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン] - 2 , 4 - ジメトキシ

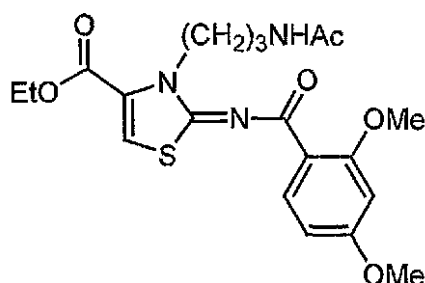
ベンズアミド
(1) エチル 3 - [3 - (アセチルアミノ) プロピル] - 2 - [(2 , 4 - ジメトキシベンゾイル) イミノ] - 2 , 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - カルボキシレート

10

20

30

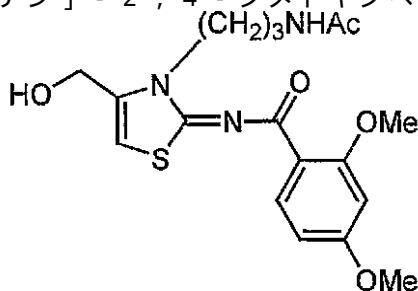
40



参考例 93 で得たチオウレア (24.64 g)、プロモピルピン酸エチル (10 ml) とエタノール (700 ml) の混合物を窒素雰囲気下 70 °C において加熱撹拌した。5 時間後反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより結晶化し表題化合物 (29.36 g) を臭化水素酸塩として得た。

10

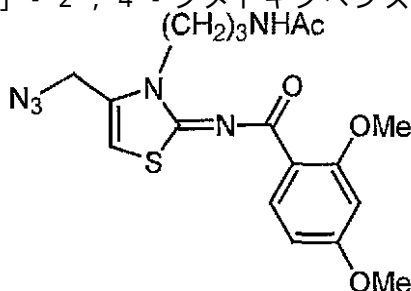
(2) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド



20

上記 (1) で得た臭化水素酸塩をフリー化したエステル化合物 (10 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (2.0 g) を添加し、窒素雰囲気下、室温において一晩撹拌した。反応混合物に氷冷下 10% クエン酸水を加え過剰の水素化ホウ素リチウムをつぶした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物 (8.3 g) を得た。

(3) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(アジドメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

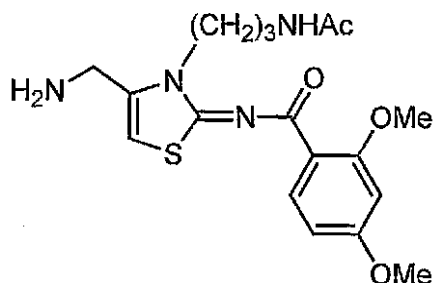


30

上記 (2) で得た化合物 (3.45 g) とトリエチルアミン (976 mg) を DMF (35 ml) に溶解し、氷冷下塩化メタンシルホニル (0.75 ml) を滴下した。同温において 1 時間撹拌後、反応混合物にアジ化ナトリウム (627 mg) を添加しさらに 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (98:2)] で精製し、標題化合物 (3.48 g) を油状物として得た。

40

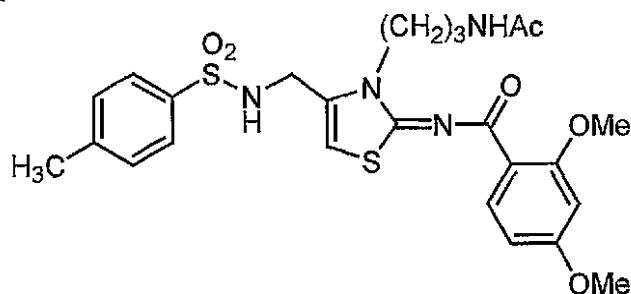
(4) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(アミノエチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド



上記(3)で得た化合物(2.3g)のエタノール(46ml)の溶液に、10%パラジウム/炭素触媒(230mg)を加え常圧において水素添加した。4時間後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を10%クエン酸水溶液に溶かし、クロロホルムで洗浄後、水層をアンモニア水で塩基性としクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(3.48g)を油状物として得た。

10

(5) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド



20

上記(4)で得た化合物(200mg)とトリエチルアミン(100mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し窒素雰囲気下、室温において塩化p-トルエンスルホニル(117mg)を添加した。2時間後、反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(97:32)]で精製し、標題化合物(240mg)をアモルファスとして得た。

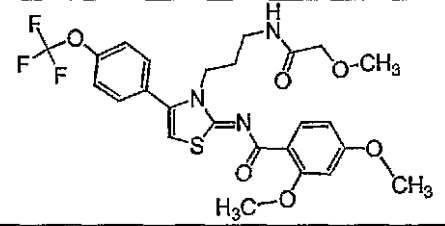
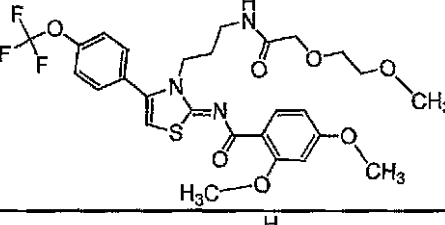
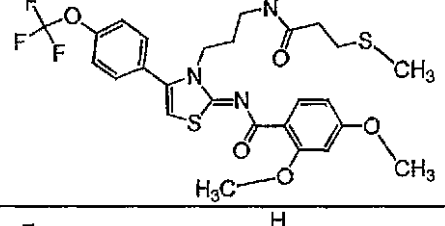
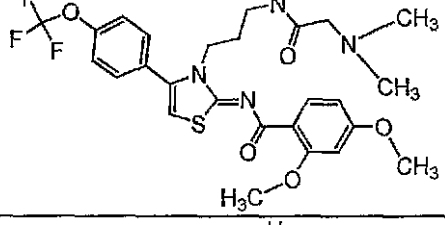
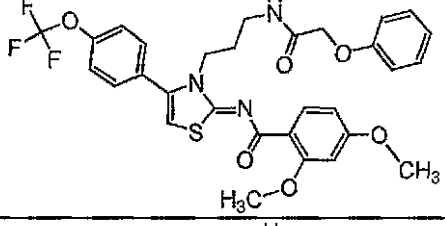
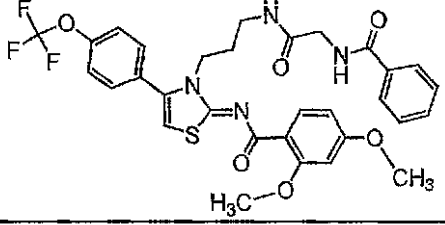
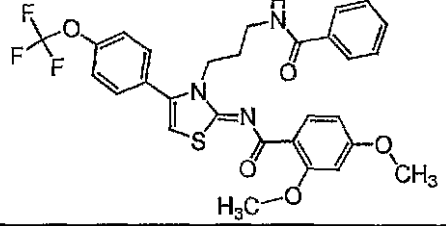
30

LC/MS: m/z = 547 (MH⁺)、保持時間3.43min(条件A)

実施例474~542

実施例321、373、382、402、409、411、427、417、429、430または446と同様の方法により、表31に示される化合物を得た。

表 31 (その 1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
474		553	554	A	3.84	382
475		597	598	A	3.85	382
476		583	584	A	4.03	382
477		566	567	A	3.43	382
478		615	616	B	2.78	382
479		642	643	A	3.96	382
480		585	586	A	4.17	382

10

20

30

40

表 31 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
481		492	493	A	3.99	373
482		566	567	A	3.39	382
483		628	629	A	4.18	402
484		552	553	A	3.75	402
485		580	581	A	4.05	402
486		608	609	B	2.85	402

10

20

30

40

表 3 1 (その 3)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
487		606	607	B	2.49	402
488		586	587	A	3.89	402
489		610	611	A	3.84	402
490		600	601	A	4.16	402
491		618	619	A	4.16	402
492		648	649	B	3.14	402

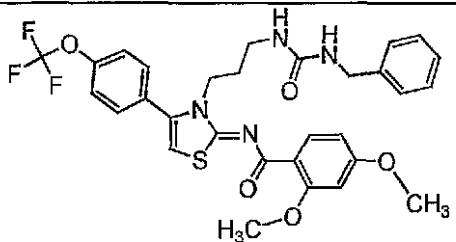
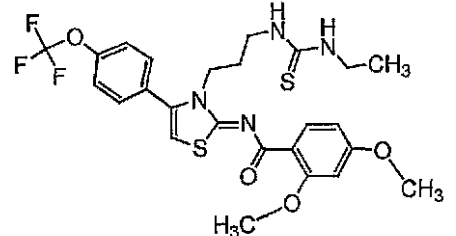
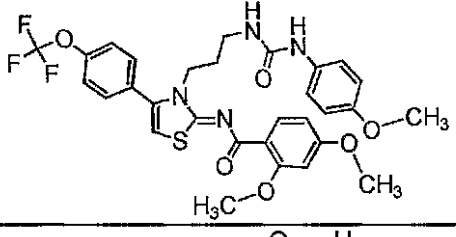
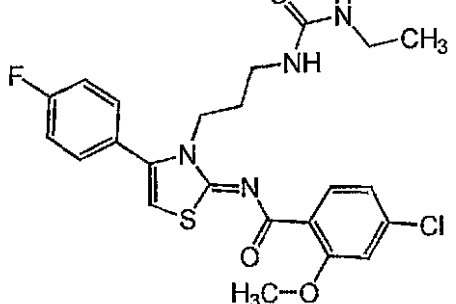
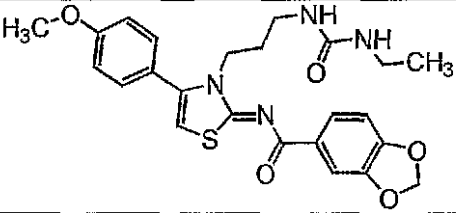
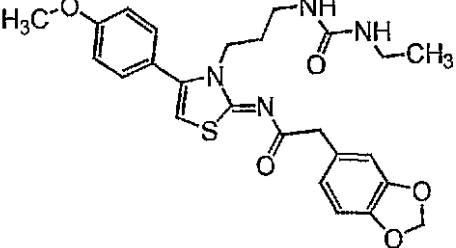
10

20

30

40

表31(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
493		614	615	A	4.11	402
494		568	569	A	4.05	402
495		630	631	A	4.05	402
496		490	491	A	3.86	402
497		482	483	A	4.00	402
498		496	497	A	3.63	402

10

20

30

40

表 3 1 (その 5)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
499		510	511	A	4.13	402
500		511	512	A	4.01	402
501		500	501	A	3.53	402
502		522	523	B	2.87	402
503		538	539	A	3.76	402
504		580	581	A	3.84	402

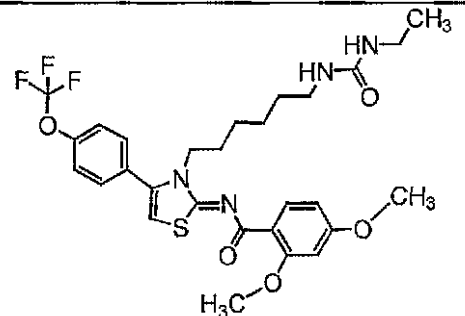
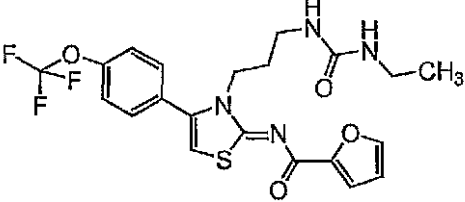
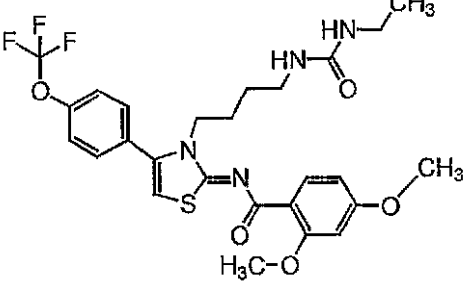
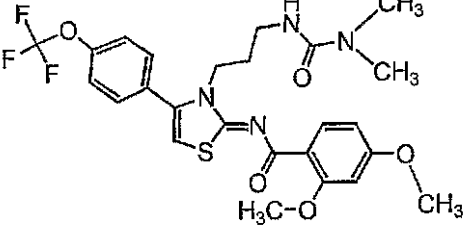
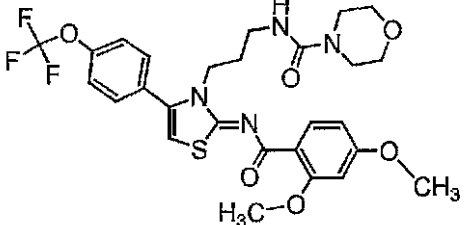
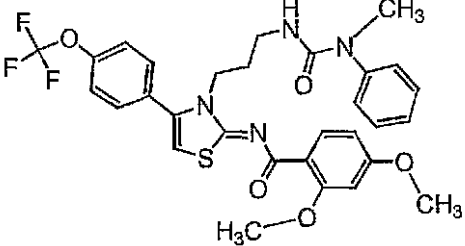
10

20

30

40

第31表(その6)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	参考実施例
505		594	595	A	3.91	402
506		482	483	A	4.10	402
507		566	567	A	3.78	402
508		552	553	A	3.72	373
509		594	595	A	3.71	373
510		614	615	A	4.14	373

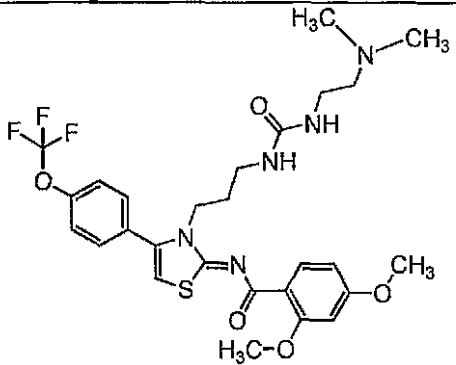
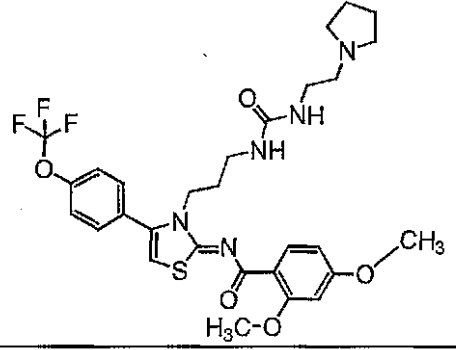
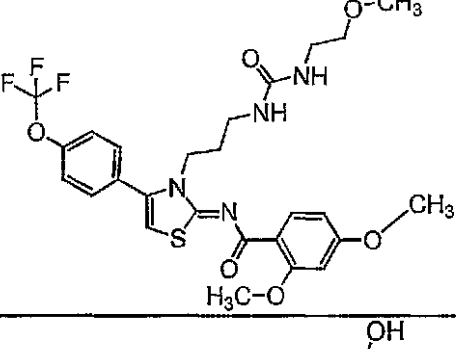
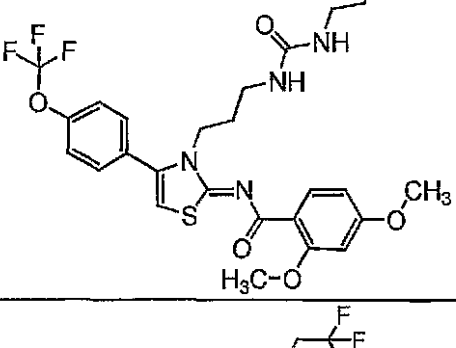
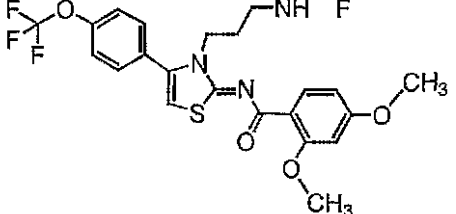
10

20

30

40

表 3 1 (その 7)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
511		595	596	A	3.29	409
512		621	622	A	3.35	409
513		582	583	A	3.70	409
514		569	570	A	3.50	409
515		563	564	A	3.87	411

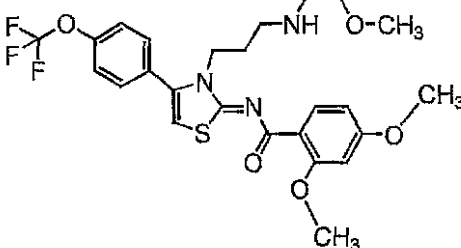
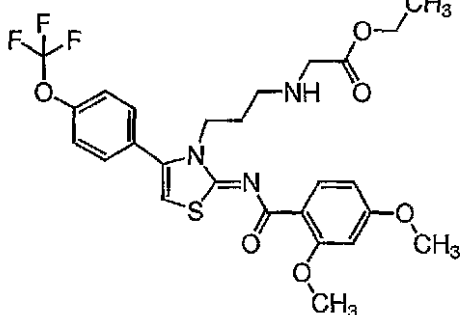
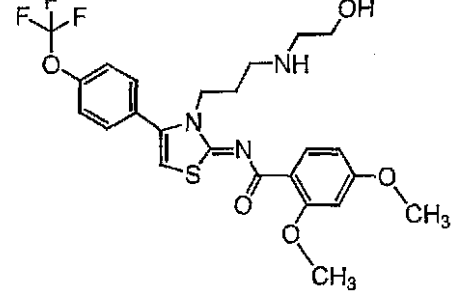
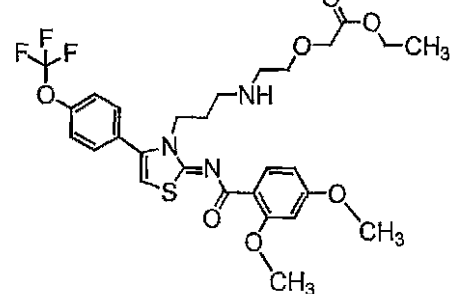
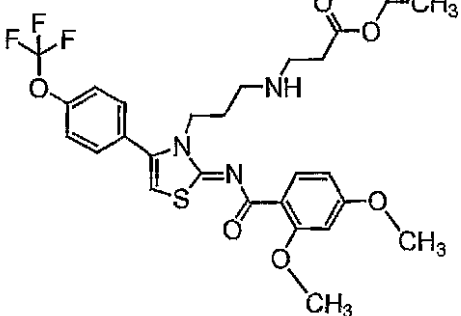
10

20

30

40

表 3 1 (その 8)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
516		539	540	A	3.63	411
517		567	568	A	3.75	411
518		525	526	A	3.48	321
519		611	612	A	3.83	411
520		581	582	A	3.80	411

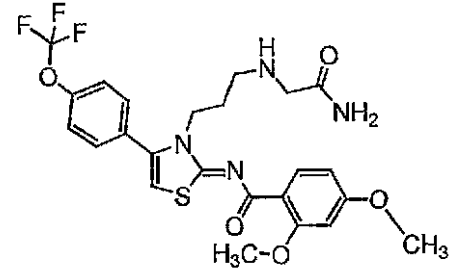
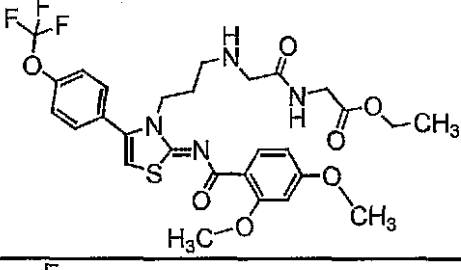
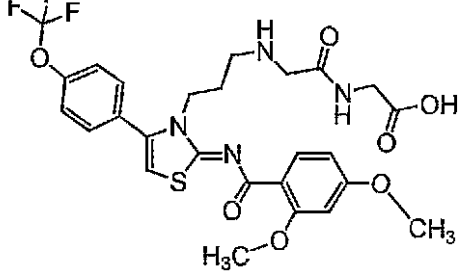
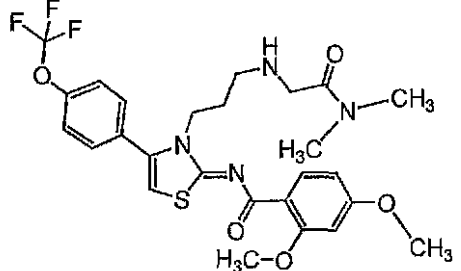
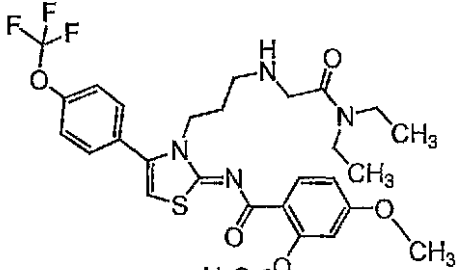
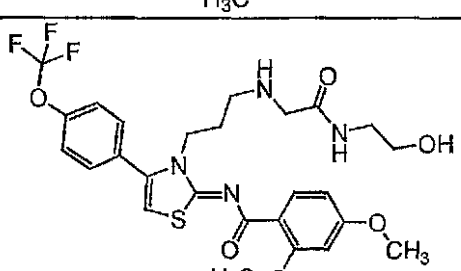
10

20

30

40

表 3 1 (その 9)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
521		538	539	A	3.47	417
522		624	625	A	3.71	417
523		596	597	A	3.51	427
524		566	567	A	3.62	417
525		594	595	A	3.79	417
526		582	583	A	3.46	417

10

20

30

40

表 31 (その 10)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
527		609	610	A	3.26	417
528		580	581	A	3.62	417
529		566	597	A	3.58	417
530		596	597	A	3.55	417
531		539	540	A	3.52	427

10

20

30

40

表 31 (その 11)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
532		583	584	A	3.55	427
533		553	554	A	3.56	427
534		523	524	A	3.39	429
535		591	592	A	3.70	429
536		573	574	A	4.09	430
537		529	530	A	4.15	446

10

20

30

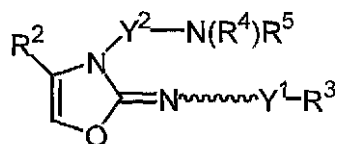
40

表 3 1 (その 1 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	参考 実施例
538		533	534	B	2.75	446
539		513	514	B	2.09	446
540		554	555	B	3.21	446
541		479	480	B	2.71	446
542		508	509	B	2.63	446

実施例 1 5 7 および 4 8 0 で得られた化合物の結晶を、X線で構造解析したところ (Z) 40 体であることを確認した。

X が酸素原子である化合物 (1) の好ましい例を、以下に例示する。



R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
4-ブ ^o ロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4-ブ ^o ロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂
4-ブ ^o ロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-メトキシフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-メトキシフェニル	2, 4-ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
3, 4-(メチレンジ ^o オキシ)フェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
3, 4-(メチレンジ ^o オキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
3, 4-(メチレンジ ^o オキシ)フェニル	2, 4-ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	2, 4-ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-クロロ-2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-モルホリノフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂
4-モルホリノフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-メトキシフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc
3, 4-(メチレンジ ^o オキシ)フェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc
3, 4-(メチレンジ ^o オキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc
3, 4-(メチレンジ ^o オキシ)フェニル	2, 4-ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	2, 4-ジ ^o メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-クロロ-2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc

10

20

30

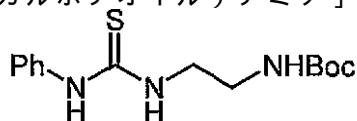
40

4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHEt}$
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHMe}$
4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	4-クロロ-2-メトキシフェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHEt}$
4-モルホリノフェニル	4-フルオロフェニル	$(\text{CH}_2)_2\text{NHAc}$
4-モルホリノフェニル	4-フルオロフェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{NHAc}$
4-モルホリノフェニル	4-フルオロフェニル	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCONHEt}$
4-モルホリノフェニル	4-フルオロフェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHEt}$
4-モルホリノフェニル	2-ピリジリル	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHEt}$

10

参考例 1

t - ブチル 2 - [(アニリノカルボチオイル) アミノ] エチルカルバメート



20

t - ブチル 2 - アミノエチルカルバメート (1 . 7 6 m l) を含むエタノール (2 2 m l) 溶液にイソチオシアン酸フェニル (1 . 5 g) を滴下し、75 °C において1時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、n - ヘキサンより結晶化し標題化合物 (3 . 2 5 g) を得た。

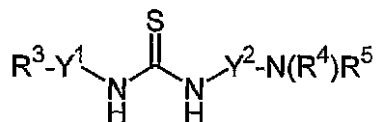
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 5 (9 H , s) , 3 . 3 3 (2 H , m) , 3 . 7 5 (2 H , m) , 4 . 8 9 (1 H , m) , 6 . 8 6 (1 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 4 6 (5 H , m) , 7 . 7 2 (1 H , b r s)

参考例 2 ~ 2 4

参考例 1 と同様の方法により、種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表 3 2 に示されるチオウレア化合物を得た。

30

表 3 2

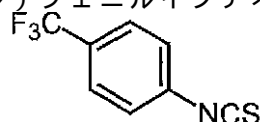


参考例	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
2	フェニル	(CH ₂) ₂ NMe ₂
3	フェニル	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4	フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
5	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
6	3-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
7	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
8	2,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
9	2,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
10	3,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
11	3,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
12	2-クロロフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
15	4-クロロフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
16	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
17	3-ピリジル	(CH ₂) ₃ NHBoc
18	3-ピリジル	(CH ₂) ₄ NHBoc
19	ベンゾイル	(CH ₂) ₃ NMe ₂
20	ベンジル	(CH ₂) ₃ NHBoc
21	フェニル	(CH ₂) ₄ NHBoc
22	フェニル	(CH ₂) ₅ NHBoc
23	フェニル	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc
24	フェニル	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc

参考例 2 5

t-ブチル 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) アニリノカルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート

(1) 4 - (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアナート



4 - (トリフルオロメチル) アニリン (1.34 g)、チオホスゲン (0.73 ml)、炭酸水素ナトリウム (5.1 g)、クロロホルム (70 ml) と水 (140 ml) を用い、文献 (Burke, T. R., Jr.; Bajwa, B. S.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Streaty, R. A.; Klee, W. A. J. Me

10

20

30

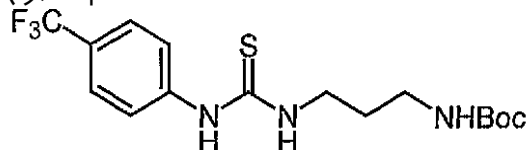
40

50

d. Chem., 1984, 27, 1570-1574)に記載の方法に従い反応を行い、標題化合物(1.62g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.33 (2H, d, $J = 8.4$), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$)

(2) t-ブチル 3-({[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート



10

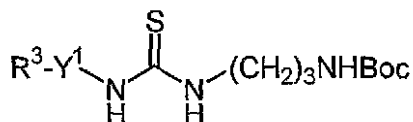
参考例1と同様の方法により、4-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート(1.62g)とt-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメート(1.39g)を反応させ標題化合物(2.33g)を黄色オイルとして得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.35 (9H, s), 1.74 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$), 7.56-7.68 (4H, m)

参考例26~32

参考例25と同様の方法により、種々のアニリンとチオホスゲンとを反応させ、イソチオシアナートとした後、t-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメートを反応させて表33で示されるチオウレア化合物を得た。

20

表33



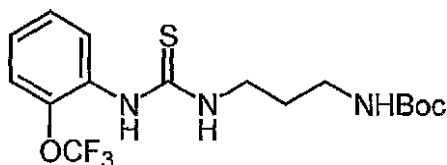
参考例	$\text{Y}^1\text{-R}^3$
26	2-フルオロフェニル
27	3-フルオロフェニル
28	4-フルオロ-2-ニトロフェニル
29	2-メトキシ-2-ニトロフェニル
30	2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
31	4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル
32	3,4-(メチレンジオキシ)フェニル

30

参考例33

40

t-ブチル 3-({[2-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート



2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1.8g)、トリエチルアミン(2.9ml)を含むテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、氷浴中においてチオホスゲン(0.8ml)を滴下した。その後室温に戻し、2時間攪拌した。反応混合物にt-

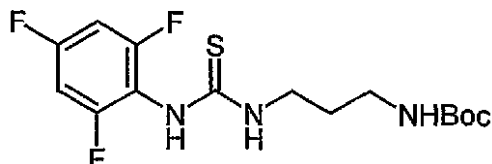
50

ブチル 3 - (アミノプロピル)カルバメート (1.39 g) を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム] で精製し、標題化合物 (2.9 g) を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 1.72 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.78 (1H, t, $J = 6.4$), 7.27 - 7.54 (6H, m)

参考例 3 4

t - ブチル 3 - { [(2, 4, 6 - トリフルオロアニリン) カルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート

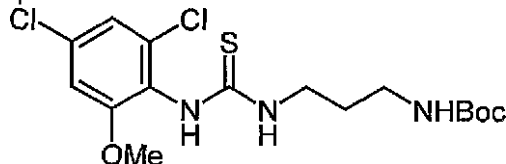


2, 4, 6 - トリフルオロアニリン (1.5 g) を用いて、参考例 3 3 と同様の方法により標題化合物 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (9H, s), 1.59 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.40 (2H, m), 6.83 (1H, m), 7.24 (2H, t, $J = 9.0$), 7.90 (1H, br s), 8.90 (1H, br s)

参考例 3 5

t - ブチル 3 - { [(2, 4ジクロロ - 6 - メトキシアニリン) カルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート



2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシアニリン (1.0 g) を用いて、参考例 3 3 と同様の方法により標題化合物 (997 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (9H, s), 1.67 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 2.2$), 6.97 (1H, br s), 7.06 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 2.2$)

参考例 3 6

(1) t - ブチル 3 - イソチオシアナトプロピルカルバメート



t - ブチル 3 - アミノプロピルカルバメート (17.4 g)、トリエチルアミン (1.4 ml)、二硫化炭素 (30.2 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) を用い、文献 (Li, G. Tajima; H., Ohtani, T. J. Org. Chem., 1997, 62, 4539 - 4540) に記載の方法に従い反応を行い、標題化合物 (15.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$), 4.64 (1H, br s)

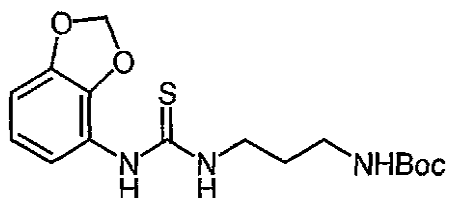
(2) t - ブチル - { [(2, 3 - メチレンジオキシフェニルアミノ) カルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート

10

20

30

40



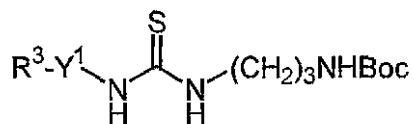
ネビルらの文献 (Neville, C. F. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 259 - 262) に記載の方法で得られる、2,3-メチレンジオキシフェニルアミン (698 mg)、t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメート (1.1 g) およびジオキサン (10 ml) の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流を行った。4 時間後反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル - 10

n-ヘキサンより結晶化し、標題化合物 (803 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.03 (2H, s), 6.71 - 6.88 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (1H, brs)

参考例 37 ~ 57

参考例 36 (2) と同様の方法により、種々のアニリンと t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメートを反応させて表 34 で示されるチオウレア化合物を得た。

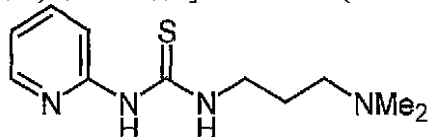
表 3 4



参考例	Y ¹ -R ³
37	2-ヒドロキシフェニル
38	3-ヒドロキシフェニル
39	4-ヒドロキシフェニル
40	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
41	2-メトキシ-4,5-(メチレンジオキシ)フェニル
42	2,4-ジクロロフェニル
43	2,4-ジフルオロフェニル
44	3,4-ジフルオロフェニル
45	4-メチルフェニル
46	4-クロロ-2-メトキシフェニル
47	4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル
48	4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル
49	2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
50	4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル
51	フェネチル
52	3-フェニルプロピル
53	3-ピリジルメチル
54	4-ピリジルメチル
55	8-キノリル
56	5-イソキノリル
57	ベンゼンスルホニル

参考例 5 8

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - N' - (2 - ピリジル) チオウレア

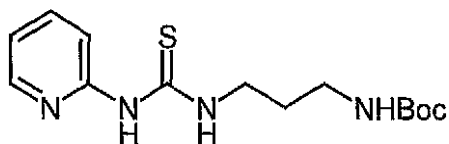


エチル 2 - ピリジルジチオカルバメート (6 0 0 m g) 、 3 - (ジメチルアミノ) プロピルアミン (0 . 3 8 m l) とエタノール (6 m l) の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流をおこなった。1 . 5 時間後反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物 (7 8 6 m g) を未精製のオイルとして得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 9 (2 H , m) , 2 . 2 3 (6 H , s) , 2 . 4 0 (2 H , t , J = 7 . 0) , 3 . 7 6 (2 H , m) , 6 . 7 3 (2 H , d , J = 8 . 3) , 6 . 9 6 (1 H , m) , 7 . 6 4 (1 H , m) , 8 . 1 8 (1 H , m) , 8 . 4 4 (1 H , b r s) , 1 1 . 7 2 (1 H , b r s)

参考例 59

t - ブチル 3 - { [(2 - ピリジルルアミノ) カルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート

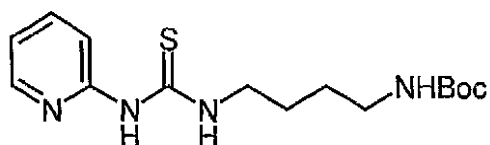


参考例 58 と同様にして、エチル 2 - ピリジルジチオカルバメート (1 . 9 8 g)、t - ブチル 3 - アミノプロピルカルバメート (1 . 7 4 g) を反応させ、n - ヘキサン - ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物 (2 . 7 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 5 (9 H , s) , 1 . 8 9 (2 H , m) , 3 . 2 5 (2 H , m) , 3 . 8 4 (2 H , m) , 5 . 0 4 (1 H , b r s) , 6 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 2) , 6 . 9 7 (1 H , m) , 7 . 6 5 (1 H , m) , 8 . 2 1 (1 H , m) , 8 . 5 4 (1 H , b r s) , 1 1 . 8 1 (1 H , b r s)

参考例 60

t - ブチル 4 - { [(2 - ピリジルルアミノ) カルボチオイル] アミノ } ブチルカルバメート

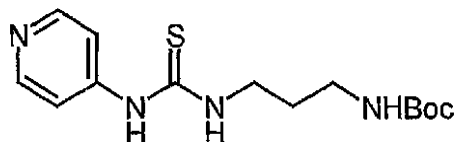


参考例 58 と同様にして、エチル 2 - ピリジルジチオカルバメート (5 0 0 m g)、t - ブチル 4 - アミノブチルカルバメート (4 7 4 m g) を反応させ、n - ヘキサン - ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物 (2 . 7 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 5 9 - 1 . 8 0 (4 H , m) , 3 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 7 6 (2 H , m) , 4 . 6 3 (1 H , b r s) , 6 . 7 3 (1 H , d , J = 8 . 4) , 6 . 9 6 (1 H , m) , 7 . 6 5 (1 H , m) , 8 . 1 9 (1 H , m) , 8 . 4 3 (1 H , b r s) , 1 1 . 7 2 (1 H , b r s)

参考例 61

t - ブチル 3 - { [(4 - ピリジルアミノ) カルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート



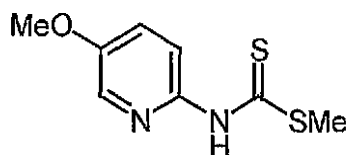
ハンセンらの文献 (Hansen , E . T . ; Peterson , H . J . Synthetic Commun . , 1984 , 14 , 537 - 546) に記載の方法で得られる、メチル 4 - ピリジルジチオカルバメート (3 5 0 m g)、t - ブチル 3 - アミノプロピルカルバメート (3 6 4 m g) を参考例 58 と同様にして反応させ、標題化合物 (2 . 7 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 2 (9 H , s) , 1 . 7 8 (2 H , m) , 3 . 1 8 (2 H , m) , 3 . 7 5 (2 H , m) , 4 . 8 3 (1 H , b r s) , 7 . 3 0 (2 H , d , J = 4 . 8) , 7 . 9 7 (1 H , b r s) , 8 . 5 2 (2 H , d , J = 4 . 8)

参考例 62

t - ブチル 3 - ({ [(5 - メトキシ - 2 - ピリジルル) アミノ] カルボチオイル } アミノ) プロピルカルバメート

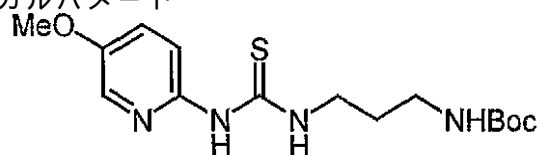
(1) メチル 5 - メトキシ - 2 - ピリジルジチオカルバメート



ロンバルディノの文献 (Lombardino, J. G. J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42) に記載の方法で得られる、2-アミノ-5-メトキシピリジン (1.26 g) とトリエチルアミン (1.48 ml) を含むテトラヒドロフラン (5 ml) に二硫化炭素 (0.61 ml) を滴下した。室温において一晩攪拌の後、反応混合物にジエチルエーテルを加え黄色個体をろ取した。得られた固体 (1.7 g) を含むメタノール (6 ml) の懸濁液にヨウ化メチル (0.35 ml) を滴下した。室温において1時間攪拌し、生じた結晶を濾別し、標題化合物 (993 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 2.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, J = 3.1), 8.08 (1H, d, J = 3.1), 8.44 (1H, m), 9.69 (1H, brs)

(2) t-ブチル 3-({[(5-メトキシ-2-ピリジル)アミノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート

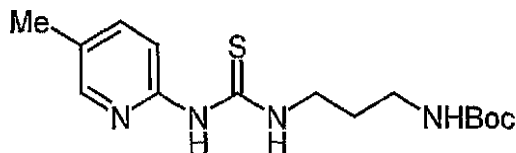


参考例 58 と同様の方法により、メチル 5-メトキシ-2-ピリジルジチオカルバメート (950 mg) と t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート (772 mg) を反応させ、n-ヘキサン-エタノールより結晶化し、標題化合物 (1.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.79-3.85 (5H, m), 5.05 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J = 8.8), 7.26 (1H, dd, J = 8.8, J = 2.8), 7.88 (1H, d, J = 2.8), 8.27 (1H, brs), 11.53 (1H, brs)

参考例 63

t-ブチル 3-({[(5-メチル-2-ピリジル)アミノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート



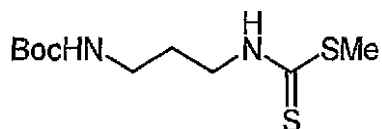
参考例 62 と同様の方法により、5-メチル-2-アミノピリジン (4 g) を用いて反応を行い、標題化合物 (1.47 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.05 (1H, brs), 6.64 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J = 7.3), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, m), 11.70 (1H, brs)

参考例 64

t-ブチル 3-({[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

(1) t-ブチル 3-({[(メチルスルファニル)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート



10

20

30

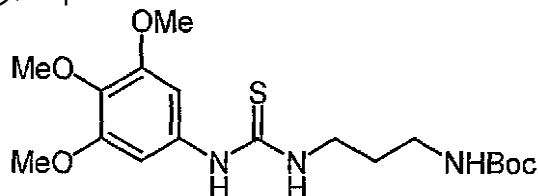
40

50

t - ブチル 3 - アミノプロピルカルバメート (6 g) とトリエチルアミン (5.03 ml) を含むテトラヒドロフラン (10 ml) に二硫化炭素 (2.07 ml) を滴下し、室温において 2.5 時間攪拌した。反応混合物に、ヨウ化メチル (2.14 ml) を滴下し、室温において 0.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物 (1.1 g) を未精製のオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.45 (9H, s), 1.78 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 8.30 (1H, brs)

(2) t - ブチル 3 - { [(3, 4, 5 - トリメトキシアニリン) カルボチオイル] アミノ } プロピルカルバメート 10



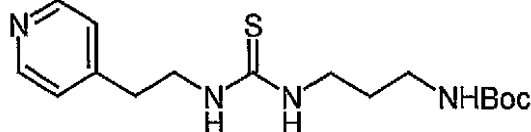
t - ブチル 3 - { [(メチルスルファモイル) カルボチオニル] アミノ } プロピルカルバメート (3 g)、3, 4, 5 - トリメトキシアニリン (2.07 g) とキシレン (20 ml) の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流を行った。9 時間後反応混合物を減圧濃縮し、残渣をリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム - 酢酸エチル (19 : 1)] で精製し、標題化合物 (1.46 g) を得た。

アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.79 (1H, brs), 6.48 (2H, s), 7.09 (1H, brs), 7.62 (1H, brs)

参考例 65

t - ブチル 3 - [({ [2 - (4 - ピルジル) エチル] アミノ } カルボチオイル) アミノ] プロピルカルバメート



t - ブチル 3 - { [(メチルスルファモイル) カルボチオニル] アミノ } プロピルカルバメート (1 g)、4 - (2 - アミノエチル) ピリジン (462 mg) とエタノール (10 ml) を用いて参考例 64 と同様に反応させ標題化合物 (977 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.61 - 3.76 (4H, m), 5.03 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 5.6), 7.19 (1H, m), 8.43 (2H, d, J = 5.6)

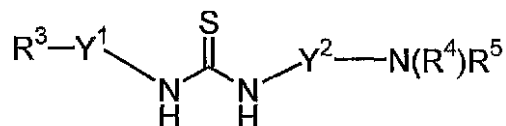
参考例 66 ~ 80 および 93

参考例 1 と同様の方法により種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表 35 に示されるチオウレアを合成した。

30

40

表 3 5



参考例番号	R ³ -Y ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
66	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
66	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
67	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₄ NHBoc
68	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₅ NHBoc
69	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₆ NHBoc
70	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
71	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
72	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₄ NHBoc
73	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₅ NHBoc
74	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₆ NHBoc
75	3,4-(メチレンジオキシ)ベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
76	2-フロイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
77	4-クロロ-2-メトキシベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
78	4-フルオロベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
79	4-メトキシベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
80	ジフェニルメチル	(CH ₂) ₃ NHAc
93	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHAc

参考例 8 1 ~ 9 2

参考例 3 6 (2) と同様の方法により種々のアミン化合物と t - ブチル 3 - イソチオシアナトプロピルカルバメートを反応させて表 3 6 に示されるチオウレアを合成した。

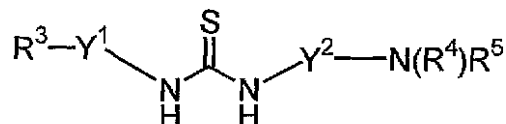
10

20

30

40

表 3 6



参考例番号	R ³ -Y ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
81	2-メトキシ-4-メチルフェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
82	4-(メチルチオ)フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
83	4-(メタンシルホニル)フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
84	4-(モルホリノ)フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
85	4-(ジメチルアミノ)フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
86	2-ピリミジニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
87	2-チアゾリル	(CH ₂) ₃ NHBoc
88	5-インドリル	(CH ₂) ₃ NHBoc
89	4-(2-イミダゾリル)フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
90	2,4-ジメトキシベンジル	(CH ₂) ₃ NHBoc
91	4-クロロベンジル	(CH ₂) ₃ NHBoc
92	4-クロロ-2-メトキシベンジル	(CH ₂) ₃ NHBoc

薬理試験

試験例 1

ラット肺膜を用いた化合物のレセプター結合評価試験

スガサワ等の文献 (Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252 (1997)) 記載の方法に従いおこなった。

ラット肺膜の調製

SD系雄性ラット (供試時7週令、日本チャールズリバー) 摘出肺から気管および血管を除去、細断し、氷冷トリス-生理食塩水 緩衝液 (10 mM トリス塩酸 - 154 mM 塩化ナトリウム、pH 7.4) で洗浄した。これをホモジナイズ用緩衝液 (1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、1 mM 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホニルフルオリド (AEBSF)、5 μg/ml アプロチニン、5 μg/ml ロイペプチン) を含むトリス-生理食塩水 緩衝液中で氷冷しつつヒスコトロンでホモジナイズした (最高速度: 1分)。低速遠心 (1500 × g、20分、4℃) 後の上清を超速心 (100000 × g、20分、4℃) し、ペレットをトリス-生理食塩水 緩衝液に懸濁し、-80℃で保存した。タンパク濃度はウシ血清アルブミン (BSA) をスタンダードにして Bio-Rad 社製プロテインアッセイキットで測定した。

リガンド結合試験

タンパク非吸着性丸底96穴アッセイプレート (岩城硝子社より購入) の各ウエルに 1 nM [¹²⁵I]-ヨードシアノピンドロール (アマシャム社より購入)、10 μM セロトニン、20 μM dl-プロプラノール、10 μM フェントラミン、1.1 mM アスコルビン酸および 100 μg 肺膜を含むトリス-生理食塩水緩衝液 200 μl を添加し、ピペティングして混合したのち、37℃で30分間インキュベートした。試験化合物は 10

10

20

30

40

50

0%ジメチルスルホキシド溶液に溶解し、2 μ l(最終DMSO濃度:1%)添加した。また、非特異的結合量を求めるために試験化合物の代わりに、最終濃度100 μ MのL-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドを添加した。この間、マルチスクリーンプレート(96穴 Bガラスファイバー、ミリポアCat.No.MAFB NOB10)に0.3%ポリエチレンイミン(PEI)/トリス-生理食塩水緩衝液を100 μ l添加して30分以上インキュベートした。吸引濾過洗浄(200 μ l氷冷トリス-生理食塩水緩衝液を添加して吸引)し、96穴アッセイプレート上の反応液をマルチスクリーンプレート上で4回吸引濾過洗浄した。マルチスクリーンプレート底部のBガラスファイバー濾紙を打ち抜き、濾紙上にトラップされた[¹²⁵I]-ヨードシアノピンドロールの線量を測定し、これを結合量とした。DMSO(最終濃度:1%)存在下の結合量を総結合量とし、100 μ M L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミド存在下の結合量を非特異的結合量とした。総結合量から非特異的結合量を差し引いた値が特異的結合量である。化合物の結合活性は下記式にしたがって算出される、試験化合物が、[¹²⁵I]-ヨードシアノピンドロールのラット肺膜SMB Sへの特異的結合を抑制する割合で示した。

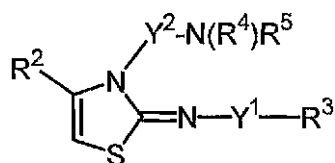
$$\text{試験化合物の結合活性(\%)} = \left\{ 1 - \frac{(\text{試験化合物存在下の結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{総結合量} - \text{非特異的結合量})} \right\} \times 100$$

その結果を表37~表39に示す。

10

20

表 3 7



実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μM)

実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (30 μM)
1	4-ブ ^o ロフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NMe ₂	61.3
9	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	79.0
11	4-フェニルフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	98.1
12	フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	73.5
15	フェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	79.6
18	フェニル	2,4-ジ ^o メトキシ フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	95.2
21	フェニル	4-クロロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	71.0
23	フェニル	2-ピ ^o リジル	(CH ₂) ₃ NH ₂	43.4
27	フェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ CH- (OH)CH ₂ NH ₂	38.7
28	フェニル	ベンジル	(CH ₂) ₃ NH ₂	91.9
35	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NH ₂	90.3
38	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	110.3
44	4-メトキシフェニル	4-ヒ ^o ロキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	75.4
45	4-メトキシフェニル	3,4-メチレン ジ ^o キシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	102.7
47	4-メトキシフェニル	5-メトキシ-2- ピ ^o リジル	(CH ₂) ₃ NH ₂	100.5
49	4-メトキシフェニル	フェネチル	(CH ₂) ₃ NH ₂	101.9

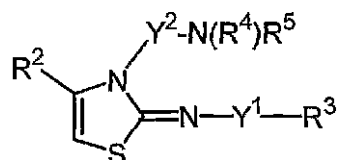
10

20

30

40

表 3 8



実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μ M)

実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (30 μ M)
52	4-メトキシフェニル	2-(4-ヒ°リジ°ル- エチル)	(CH ₂) ₃ NH ₂	74.9
54	3,4-ジ°メトキシ- フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	47.7
65	4-(メタン- スルホニル)フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	38.3
69	3,4-(メチレン- ジ°オキシ)フェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	102.7
76	3,4-(メチレン- ジ°オキシ)フェニル	2-(トリフルオロ- メトキシ)フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	58.4
78	3,4-(メチレン- ジ°オキシ)フェニル	4-クロロ-2- メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	116.9
102	4-フルオロフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	84.1
106	4-フルオロフェニル	4-クロロ-2- メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	114.4
109	4-フルオロフェニル	4-ニトロ-2- メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	107.2
113	4-フルオロフェニル	4-(トリフルオロ- メチル)フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	85.6
116	4-フルオロフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	94.0
124	4-クロロフェニル	2-ヒ°リジ°ル	(CH ₂) ₃ NH ₂	67.6
134	4-プロモフェニル	ベンゼ°ンスルホニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	69.2
135	4-(メトキシ- カルボ°ニル)フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	80.1

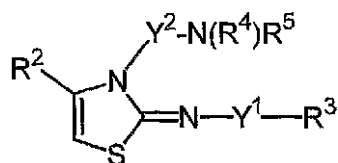
10

20

30

40

表 3 9



実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μM)

実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (30 μM)
137	4-ヒト ^o ロキシ フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	63.1
138	4-(メチルチオ)- フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	91.3
145	4-(メタン- スルホニル)フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	55.5
152	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NHMe	76.5
153	4-ブ ^o ロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	89.7
154	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₂ NHAc	6.0
156	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	84.7
164	3,4-(メチレン- ジ ^o キシ)フェニル	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	61.4
167	4-フルオロフェニル	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	58.2
169	4-ブ ^o ロモフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH- COCH ₂ OH	58.6
172	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH- SO ₂ Me	15.3
173	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NHTs	55.7
176	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH- C(O)OMe	75.2
178	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH- C(O)NHEt	82.2
181	4-メトキシフェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NHC- (S)NHEt	106.0
185	4-カルボ ^o キシ フェニル	フェニル	(CH ₂) ₃ NH ₂	13.9

試験例 2

モルモット遅発型喘息モデルにおける化合物の評価

実施例 1 で得た化合物を用いて評価試験を行った。

Hartley 系雄性モルモット(日本エスエルシーより購入)を入荷後予備飼育を約 1 週間した後、2% (w/v) 卵白アルブミン(OA)生理食塩水を超音波式ネブライザー(OMRON NE-U12、条件:霧化量最大、風量最大)を用いて、プラスチックボ

10

20

30

40

50

ックス(4匹/ボックス)内にて5分間吸入暴露させ、感作した(day 0)。同様の操作を7日目に行った。14日目または15日目に1匹ずつ、2%OAを5分間吸入させ反応を惹起させた(チャレンジ)。このチャレンジの1時間前に抗ヒスタミン剤のマレイン酸ピリラミン(生理食塩水に溶解、10mg/2ml/kg)を腹腔内投与した。試験化合物は0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁し抗原チャレンジの2時間前および6時間後の2回、100mg/5ml/kg腹腔内投与した。コントロール群には同様に0.5%MCを投与した。

呼吸機能の測定、解析はハトソンらの方法(Penny A. Hutson et al. Am Rev Respir Dis 1988 137, 548-557)に準じて行った。抗原チャレンジ前(薬物投与前)および抗原チャレンジ5分、3、17、20時間後に呼吸機能を測定し、波形をMacLab Chart v3.4(AD Instruments)を用いて取り込み、後刻これを用いて解析した。特異的気道抵抗(specific airway conductance; sGaw)を算出し、これを指標に呼吸機能の改善の程度を評価した。結果を表40に示す。

表40

	sGawの変化率	
	5分	20時間
コントロール群	-45.1±5.8%	-36.7±4.6%
実施例1の化合物	-33.8±6.8%	-14.2±15.0%

上記表40に示すように、コントロール群において抗原チャレンジ5分後にsGawの有意な低下が認められ(即時型喘息反応: IAR)、17および20時間後にもsGawの有意な低下が認められた(遅発型喘息反応: LAR)。

反応惹起直後に起こるIARにおいて、試験化合物は抑制傾向を示した。LARの発現している20時間値において、試験化合物はLARを抑制傾向を示した(sGawの変化率は、コントロール群: -36.7±4.6%、試験化合物群: -14.2±15.0%で、約60%の抑制となった)。

試験例3

モルモット気道内白血球浸潤モデルにおける化合物の評価

感作、チャレンジ、マレイン酸ピリラミンおよび薬物の投与は試験例2と同じ方法で行った。

気管支肺胞洗浄液(BALF)回収は、チャレンジの24時間後に行った。すなわちペントバルビタール(50mg/ml)を0.5ml/匹、腹腔内投与して麻酔をかけ、十分麻酔のかかったところで開腹し、腹部下降腹大動脈を切断して放血致死させた。横隔膜を切開し、次いで頸部を切開して気管を露呈させ、気管切開後カニューレを挿入し、5mlシリンジを使用して氷冷生理食塩水を5ml注入した。注入後、同一回収液を用いて注入と吸引を3回繰り返した後、ステンレスメッシュで濾過後氷上のチューブに回収した。これを2回行い、回収液を同一チューブに回収した(回収液量が7ml未満のはデータとして採用しない)。

回収後、目測で回収量を読み取った後に1500rpm、4、3分間遠心後上清を捨て、低張溶血処理を行った。1500rpm、4、3分間遠心後上清を捨て、0.5%BSAを含むリン酸緩衝液(PBS(-))1mlに細胞を懸濁させた。この懸濁液を用いて自動白血球数測定装置で総細胞数を測定した。測定後、サイトスピンを用いてスライド標本を作製し、Diff Quick染色キットを用いて染色した。塗沫スライドを光学顕微鏡で観察し、300細胞中の好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球を測定した。その結果を表41に示す。

表 4 1

	総細胞数 ($\times 10^5$)	好酸球数 ($\times 10^5$)	リンパ球数 ($\times 10^5$)
生理食塩水投与群	53.6 \pm 4.6	7.3 \pm 3.2	1.3 \pm 0.3
コントロール群	102.1 \pm 19.1	38.1 \pm 13.1	3.6 \pm 1.1
実施例 1 の化合物	62.1 \pm 8.6	13.8 \pm 5.1	2.0 \pm 0.6

上記表 4 1 に示されるように、総細胞数に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群は総細胞数を 82% 抑制した。

好酸球に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群は好酸球数を 79% 抑制した。

リンパ球に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群はリンパ球数を 70% 抑制した。

試験例 4

試験例 1 と同様の方法により、合成化合物のラット肺膜を用いたレセプター結合評価試験を行った。その結果を表 4 2 ~ 4 5 に示す。

表 4 2

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μ M)

実施例番号	結合活性(30 μ M)
214	99
215	109
216	112
220	101
221	79
222	86
239	50
245	96
246	80
250	98
251	61
257	110
280	99
284	77
285	35
288	34
290	98
291	68
295	18
297	75
298	101

10

20

30

表 4 3

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μ M)

実施例番号	結合活性(30 μ M)
299	93
302	27
303	23
305	13
307	48
309	100
311	95
312	112
315	115
316	102
329	76
335	101
342	56
343	107
344	101
349	100
355	89
357	86
359	82
361	88
362	117
373	90
383	84
384	107
402	79
409	89
411	118
417	113

10

20

30

40

表 4 4

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μ M)

実施例番号	結合活性(30 μ M)
427	100
429	103
430	89
368	100
390	120
393	80
396	114
398	37
404	109
405	115
408	121
413	96
423	113
428	103
431	95
446	97
473	33
432	42
435	93
437	106
441	61
444	99
447	89
448	77
449	71
452	84
454	38
458	87

10

20

30

40

表45

実施例化合物の結合活性(試験濃度30 μ M)

実施例番号	結合活性(30 μ M)
461	42
463	10
482	85
484	97
494	65
496	80
508	102
509	103
520	99
521	74
523	73
531	32
534	87
535	108
536	67

10

20

産業上の利用の可能性

本発明の5員環化合物もしくはその塩、またはそれらのプロドラッグは、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、それによって、各種炎症の治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	

審査官 天野 貴子

- (56) 参考文献 国際公開第 0 1 / 0 7 4 2 4 (W O , A 1)
 国際公開第 9 8 / 2 6 0 6 5 (W O , A 1)
 国際公開第 0 1 / 3 2 6 0 4 (W O , A 1)
 国際公開第 0 2 / 9 8 8 4 0 (W O , A 1)
 西独国特許第 9 4 1 2 8 8 (D E , B)
 Andras Nemes et al , Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus , 1 9 7 3 年 ,
 vol.78, no.3, pp.283-291
 R. Morrin Acheson et al , Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1 , 1 9
 8 0 年 , vol.8, pp.1773-1778
 Yuich Yamamoto et al , Chemical & Pharmaceutical, Bulletin , 1 9 8 4 年 , vol.32, pp.4292
 -4299
 G. Tsatsas et al , Chimika Chronika New Series 1 , 1 9 7 2 年 , vol.1, no.3-4 , pp.188-192
 Irving Allan Kaye et al , J. AM. CHEM. SOC. , 1 9 5 2 年 , vol.74 , pp.2921-2922
 J. Druey , HELV. CHIM. ACTA , 1 9 4 1 年 , vol.24 , pp.226-233
 Tindara Previtera et al , Farmaco, Societa Chimica Italiana, Pavia, It , 1 9 9 4 年 , vol
 .49 , pp.33-40

- (58) 調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C07D277/42 - 277/44
 C07D417/10 - 417/14
 A61K 31/426 - 31/427
 A61P 29/00
 A61P 37/00 - 37/08
 CA(STN)
 REGISTRY(STN)