

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6163647号
(P6163647)

(45) 発行日 平成29年7月19日(2017.7.19)

(24) 登録日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(51) Int. Cl.

F I

C07D 275/04	(2006.01)	C07D 275/04	CSP
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	
A61P 25/18	(2006.01)	A61P 25/18	
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24	

請求項の数 6 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-512198 (P2016-512198)
(86) (22) 出願日	平成26年5月8日(2014.5.8)
(65) 公表番号	特表2016-522189 (P2016-522189A)
(43) 公表日	平成28年7月28日(2016.7.28)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/000474
(87) 国際公開番号	W02014/180165
(87) 国際公開日	平成26年11月13日(2014.11.13)
審査請求日	平成27年12月17日(2015.12.17)
(31) 優先権主張番号	201310166896.6
(32) 優先日	平成25年5月8日(2013.5.8)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	510027560
	上海医薬工業研究院
	Shanghai Institute
	of Pharmaceutical I
	ndustry
	中華人民共和国上海市静安区北京西路13
	20号
	No. 1320 West Beijin
	g Road, Jing'an Dist
	riect, Shanghai, China
(74) 代理人	110000796
	特許業務法人三枝国際特許事務所
(72) 発明者	李 建其
	中華人民共和国上海市静安区北京西路13
	20号

最終頁に続く

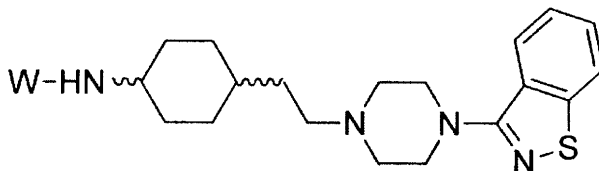
(54) 【発明の名称】 ベンゾイソチアゾール系化合物及びその抗精神分裂病薬の製造のための使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造一般式 (I) で表される化合物又はその幾何異性体、塩、水和物又は溶媒和物であることを特徴とするベンゾイソチアゾール系化合物。

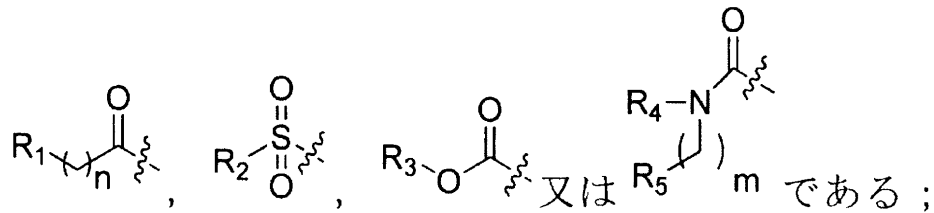
【化1】



(I)

但し、
Wは、

【化2】



R₁、R₂は、それぞれヘテロアリール基又は置換ヘテロアリール基を表わす；

nは、0、1、2又は3であり、mは、0、1又は2である；

R₃は、C₁～C₄のアルキル基、置換されたC₁～C₄のアルキル基、C₃～C₆のシクロアルキル基、置換されたC₃～C₆のシクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基、ヘテロアリールメチル基又は置換ヘテロアリールメチル基を表わす；

R₄は、水素原子又はC₁～C₄のアルキル基である；

R₅は、フェニル基又は置換フェニル基、ヘテロアリール基又は置換ヘテロアリール基である；

R₁、R₂が表すヘテロアリール基は、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基又はベンゾチエニル基から選ばれる；

R₁、R₂が表す置換ヘテロアリール基の置換基は、ハロゲン、シアノ基、C₁～C₂のアルキルカルボニル基、ニトロ基、メトキシ基又はC₁～C₄のアルキル基から選ばれる；

R₃が表すC₁～C₄のアルキル基は、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい；

R₃が表す置換シクロアルキル基上の置換基は、C₁～C₂のアルキル基から選ばれる；

R₃が表す置換フェニル基、置換ベンジル基、置換ヘテロアリール基又は置換ヘテロアリールメチル基の置換基は、ハロゲン、C₁-C₂アルコキシ基、ニトロ基又はC₁～C₂のアルキル基から選ばれる；

R₃が表すヘテロアリール基は、フリル基、チエニル基、ピリジン基又はベンゾフラニル基から選ばれる；

R₃が表すヘテロアリールメチル基は、フルフリル基、テニル基、ピコリル基、ベンゾフラニルメチル基又はベンゾチエニルメチル基から選ばれる；

R₃が表す置換ヘテロアリール基の置換基は、ハロゲン、C₁-C₂アルコキシ基、ニトロ基又はC₁～C₂のアルキル基で置換されたフリル基、チエニル基、ピリジン基又はベンゾフラニル基から選ばれる；

R₃が表す置換ヘテロアリールメチル基の置換基は、ハロゲン、C₁-C₂アルコキシ基、ニトロ基又はC₁～C₂のアルキル基で置換されたフルフリル基、テニル基、ピコリル基、ベンゾフラニルメチル基又はベンゾチエニルメチル基から選ばれる；

R₅が表すヘテロアリール基は、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピリジン基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基又はインドリル基から選ばれる；

R₅が表す置換フェニル基又は置換ヘテロアリール基の置換基は、ハロゲン、C₁-C₂アルコキシ基、ニトロ基又はC₁～C₂のアルキル基から選ばれる。

【請求項2】

前記水和物は、0.5～3分子の結晶水を含む水和物であり、前記塩は、医薬的に許容されるアニオンを含む塩であることを特徴とする請求項1に記載のベンゾイソチアゾール系化合物。

【請求項3】

前記塩は、0.5～6分子の結晶水をさらに含むことを特徴とする請求項2に記載のベンゾイソチアゾール系化合物。

【請求項4】

1-1 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

l-2 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド、

l-3 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

l-4 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド、

l-5 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、

l-6 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

10

l-7 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノ-フラン-2-カルボキサミド、

l-8 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド、

l-9 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

l-10 trans-5-アセチル-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド、

l-11 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド、

20

l-12 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-プロモチオフェン-2-カルボキサミド、

l-13 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

l-14 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

l-15 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキサミド、

l-16 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド、

30

l-17 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド、

l-18 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-2-(ベンゾフラン-3-イル)アセトアミド、

l-19 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド、

l-20 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド、

l-21 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

40

l-22 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド、

l-23 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、

l-24 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

ll-1 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-スルホンアミド、

ll-2 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-3-スルホンアミド、

50

II-3 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-スルホンアミド、

II-4 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフエン-2-スルホンアミド、

II-5 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド、

II-6 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-3-スルホンアミド、

II-7 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノフラン-2-スルホンアミド、

II-8 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-クロロフラン-2-スルホンアミド、

II-9 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド、

II-10 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-tert-ブチルチオフエン-2-スルホンアミド、

II-11 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホンアミド、

II-12 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノベンゾ[b]チオフエン-2-スルホンアミド、

II-13 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルベンゾ[b]チオフエン-2-スルホンアミド、

II-14 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-ニトロ基ベンゾ[b]チオフエン-2-スルホンアミド、

II-15 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メトキシルベンゾフラン-2-スルホンアミド、

II-16 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフエン-2-スルホンアミド、

II-17 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-3-スルホンアミド、

II-18 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-スルホンアミド、

II-19 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフエン-2-スルホンアミド、

II-20 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド、

II-21 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-3-スルホンアミド、

II-22 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド、

III-1 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸メチル、

III-2 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸エチル、

III-3 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸イソブチル、

III-4 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸シクロプロピル、

III-5 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸シクロヘキシル、

10

20

30

40

50

III-6 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸フェニル、

III-7 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-3-メトキシフェニル、

III-8 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-2-メチルフェニル、

III-9 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-4-クロロフェニル、

III-10 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-4-ニトロ基フェニル、

10

III-11 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル、

III-12 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンゾフラン-2-メチル、

III-13 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸チオフェン-2-メチル、

III-14 cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸メチル、

III-15 cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸エチル、

20

III-16 cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル、

IV-1 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-フェニル尿素、

IV-2 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-フェネチル尿素、

IV-3 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素、

IV-4 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(フラン-2-イル)尿素、

30

IV-5 trans-1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)尿素、

IV-6 trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1-メチル-1-フェニル尿素、

IV-7 trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1-ブチル-1-フェニル尿素、

IV-8 trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1-メチル-1-(チオフェン-2-イル)尿素、

IV-9 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(3-メトキシフェニル)尿素、

40

IV-10 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(3-ニトロフェニル)尿素、

IV-11 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3ベンジル尿素、

IV-12 cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-フェニル尿素

IV-13 cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-ベンジル尿素又は

IV-14 cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(フラン-2-イル)尿素、

50

であることを特徴とするベンゾイソチアゾール系化合物。

【請求項5】

治療有効量の請求項1~4のいずれかに記載のベンゾイソチアゾール系化合物又はその幾何異性体、塩、水和物又は溶媒和物、及び医学的に許容される担体を含むことを特徴とする精神分裂病の治療に用いられる組成物。

【請求項6】

請求項1~4のいずれかに記載のベンゾイソチアゾール系化合物の精神分裂病、うつ病、不安障害、薬物乱用、躁病、老人性認知症、神経障害性疼痛又はパーキンソン病の治療薬を製造するための使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は抗精神病活性を有するベンゾイソチアゾール系化合物及びその抗精神分裂薬としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

精神性疾患には、不安障害、精神分裂病、双極性感情障害等があり、精神分裂病は精神疾患の中で最も重度で、害が最も大きいものの一つであり、社会的負担が7番目に大きい疾患である。その臨床における主な表現には、思考障害（連合障害、思考途絶、思考貧困、妄想等）、幻覚、感情障害（無関心、気分倒錯）、行動障害（社会的ひきこもり、奇異行動、緊張病性興奮、知覚まひ等）及び学習作業記憶欠陥がある。社会環境の悪化と生活プレッシャーが増すに連れ、精神分裂病の発病率も顕著な増加傾向にある。

20

【0003】

現代医学は、精神分裂病は一種の症候群であり、原因不明の一連の症状と身体徴候の集合だと考えている。ここ十年余り、神経伝達物質及び受容体に関する研究は活発で、一部の精神分裂病患者は中枢神経伝達物質及び受容体機能の異常により神経内分泌に影響が出ていることがわかり、このような研究成果は臨床及び新しい治療薬の開発にも用いられている。多くの研究結果は、精神疾患は中枢モノアミン系神経伝達物質及び受容体機能異常に関係があり、中枢ドーパミン(DA)システムと5-ヒドロキシトリプトファン(5-HT)システムは人体の精神活動と密接に関係することを示している。DAと5-HTシステム機能の乱れは精神分裂病、うつ病、躁病、不安障害、パーキンソン病、神経障害性疼痛等の多くの神経精神系疾患を起こすことが研究によりわかっている。

30

【0004】

現在、臨床市販の抗精神病薬は主にDAと5-HTシステムに作用するもので、その作用メカニズムと作用ターゲットは定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬とに分けられ、前者は主にDAシステムに作用し(D₂受容体拮抗薬)、後者は主にDAシステムと5-HTシステムに作用する(例えばD₂/5-HT_{2a}デュアル拮抗薬)。現在、臨床現場で用いられている薬は非定型抗精神病薬が主であり、定型抗精神病薬は黒質-線条体、隆起-漏斗D₂受容体に過剰に拮抗するため、錐体外路症状(EPS)と高プロラクチン血症等の副作用を起こしやすい。また、DAシステムに単一的に作用するため、精神分裂病の陽性症状に対してのみ有効であり、陰性症状や認知障害に対しては有効ではない。ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン等のような非定型抗精神病薬は、陽性症状を治療すると同時に陰性症状に対しても一定の改善作用がある。しかし認知障害に関しては明らかな改善は見られない上、相応の副作用がある。例えば、EPS発症率が高い、肥満、静座不能、不眠、不安障害、心臓毒性等である。今のところ、精神分裂病の全スペクトルを改善すると同時に上記のような副作用を効果的に低減できる市販薬は未だ現れていない。よって、効果が高く、毒性が低く、治療スペクトルが広い新型抗精神分裂薬を見つけることは抗精神病薬研究開発の注目の的となっている。

40

【0005】

ドーパミン受容体D₁、D₂、D₃、D₄、D₅の五つのサブタイプは二つのファミリーに帰属す

50

る。即ちD₁ファミリーはD₁、D₅を含み、D₂ファミリーはD₂、D₃、D₄を含む。現在、多く研究されているのはD₂受容体ファミリーである。D₂受容体は中枢において主に黒質、線条体、尾状核、側坐核、辺縁系に分布する。従来の抗精神病薬はいずれもD₂受容体に拮抗することで抗精神分裂病陽性症状の作用を発揮する。D₃受容体とD₂受容体は高い相同性を有し、脳内D₃受容体は主に大脳皮質と辺縁系に分布し、D₃受容体が錐体外路症状(EPS)等の副作用を起こさないようブロックするとともに、強硬症を治療でき、患者の認知機能を改善することができる。よって、選択的D₃受容体拮抗薬は抗精神分裂病薬として良好な応用前途を有する。しかしD₂受容体に比べ、D₃受容体mRNAは脳内分布が少ないため、薬がD₂、D₃受容体に作用すると同時に、D₃受容体選択性を備えることが求められる。即ち、強硬症や認知改善等の生理反応を発揮できるよう、D₃に対する親和力がD₂受容体に対する親和力よりも10倍又はそれ以上に高くなければならない。多くの研究結果は、5-HT_{2A}受容体拮抗薬は、辺縁系DA作動性ニューロンの抑制を解除でき、DA作動性ニューロンの正常機能を回復させ、陰性症状を改善することを明らかにしている。

10

【0006】

近年、5-HT_{1A}受容体は、精神分裂病薬副作用の低減、認知機能改善作用の向上に関して、益々学术界で認められてきている。ある研究により、5-HT_{1A}の作動(又は部分作動)作用はD₂の過剰なブロックによって起こるEPS等の副作用を効果的に低減できることがわかっている。前頭葉皮質において、NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体チャネルは5-HT_{1A}受容体ターゲットと同じであるため、前頭葉皮質5-HT_{1A}受容体への作用は認知機能の改善に有利である。シナプス作動後5-HT_{1A}受容体はグルタミン酸放出が減少し、陰性症状と認知機能の改善に有利である。5-HT_{1A}の部分作動作用とD₃の協働作用により治療薬量においてEPSを観測レベル以下まで低減できる。よって、D₂、D₃、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受容体に同時に作用するとともにD₃選択性を有する新型抗精神分裂新薬は現在の抗精神分裂病薬開発の新しい方向であり、関連疾患の治療薬の研究開発に可能性を与えている。

20

【0007】

Cariprazine(RGH-188、化学構造は以下のとおり)は、Forest LaboratoriesとGedeon Richter とが共同開発したD₂/D₃/5-HT_{1A}受容体部分作動薬であり、現在アメリカではII期臨床実験が終了し、登録期間に入っている。この適応症状には精神分裂病、躁病、うつ病がある。受容体親和力実験の結果、CariprazineはD₂、D₃、5-HT_{1A}受容体に対して強い親和力(Ki値はそれぞれ0.69nM、0.085nM、2.46nM)を有し、5-HT_{2A}受容体に対しては中強度の親和力を有し、Ki値は19nM、D₃/D₂受容体に対しても一定の選択性を有することを示している。in vivo実験では、精神分裂病、うつ病、躁病に対する治療効果が明らかであり、毒副作用が低く、患者の体重増加が起りにくいことなどが明らかになった。臨床研究結果では、さらに、Cariprazineは躁鬱病に対して良好な治療効果を有することが示された。市販できれば、躁鬱病の単一薬による治療が初めて実現され、患者の依存性を適宜高められ、抗精神分裂病薬と抗うつ薬の複合使用を避けることができる。

30

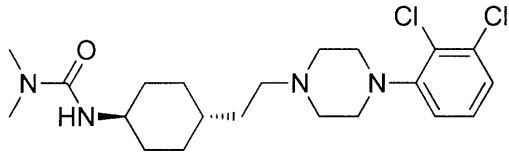
【0008】

しかしながら臨床実験の結果、Cariprazineが3mg/d、4.5mg/dの場合、患者のEPS発病率は22%であった。その強すぎるD₂受容体親和力と過剰なブロック作用によるものと考えられる。また、5-HT_{1A}受容体に対する作用によりD₂受容体の過剰なブロックを完全に改善できていない可能性もある。動物実験でCariprazineは比較的良好的な認知障害改善作用を示したが、臨床患者には明確に現れず、おそらくD₃/D₂受容体の選択性が未だ十分に理想的ではないために、D₃受容体介在による認知機能改善作用が体現されなかったと考えられる。

40

【0009】

【化1】



Cariprazine(RGH-188)

Cariprazine の化学構造

【発明の概要】

10

【0010】

発明内容

本発明が解決する必要がある技術課題の一つ目は、臨床応用の需要を満たせるよう、従来の薬による静座不能、EPS、強硬症等の副作用及び認知障害に対する治療効果が劣る等の問題を解消したベンゾイソチアゾール系化合物を開示することである。

【0011】

本発明が解決する必要がある技術課題の二つ目は、精神分裂病及び関連の神経精神系疾患を治療する薬の製造における上記化合物の使用を開示することである。

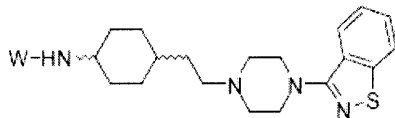
【0012】

本発明に記載のベンゾイソチアゾール系化合物は、構造一般式(1)で表される化合物又はその幾何異性体、遊離アルカリ、塩、水和物又は溶媒和物である：

20

【0013】

【化2】



(I)

【0014】

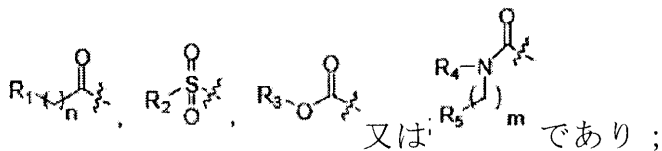
但し、

Wは、

30

【0015】

【化3】



【0016】

R_1 、 R_2 は、それぞれヘテロアリール基又は置換ヘテロアリール基を表わす；

40

n は、0、1、2又は3、好ましくは、0又は1である；

m は、0、1又は2、好ましくは、0又は1である；

R_3 は、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、置換された $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基、置換された $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基、ヘテロアリールメチル基又は置換ヘテロアリールメチル基を表わす；

R_4 は、水素原子又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基である；

R_5 は、フェニル基又は置換フェニル基、ヘテロアリール基又は置換ヘテロアリール基である。

【0017】

50

但し、 R_1 、 R_2 が表すヘテロアリール基は、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基又はベンゾチエニル基から選ばれる；

R_1 、 R_2 が表す置換ヘテロアリール基の置換基は、ハロゲン、シアノ基、 $C_1 \sim C_2$ のアルキルカルボニル基、ニトロ基、メトキシ基又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基から選ばれる；

R_3 が表す $C_1 \sim C_4$ のアルキル基は、1~3個のフッ素原子で置換されてもよい；

R_3 が表す置換シクロアルキル基上の置換基は $C_1 \sim C_2$ のアルキル基から選ばれる；

R_3 が表す置換フェニル基、置換ベンジル基、置換ヘテロアリール基又は置換ヘテロアリールメチル基の置換基は、ハロゲン、 C_1 - C_2 アルコキシ基、ニトロ基又は $C_1 \sim C_2$ のアルキル基から選ばれる；

R_3 が表すヘテロアリール基は、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピリジン基又はベンゾフラニル基である； 10

R_3 が表すヘテロアリールメチル基は、好ましくは、フルフリル基、テニル基、ピコリル基、ベンゾフラニルメチル基又はベンゾチエニルメチル基である；

R_3 が表す置換ヘテロアリール基は、好ましくは、ハロゲン、 C_1 - C_2 アルコキシ基、ニトロ基又は $C_1 \sim C_2$ のアルキル基で置換されたフリル基、チエニル基、ピリジン基又はベンゾフラニル基である；

R_3 が表す置換ヘテロアリールメチル基は、好ましくは、ハロゲン、 C_1 - C_2 アルコキシ基、ニトロ基又は $C_1 \sim C_2$ のアルキル基で置換されたフルフリル基、テニル基、ピコリル基、ベンゾフラニルメチル基又はベンゾチエニルメチル基である；

R_5 が表すヘテロアリール基は、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピリジン基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基又はインドリル基を含む； 20

R_5 が表す置換フェニル基又は置換ヘテロアリール基の置換基は、ハロゲン、 C_1 - C_2 アルコキシ基、ニトロ基又は $C_1 \sim C_2$ のアルキル基を含む；

前記水和物は、0.5~3分子の結晶水を含む水和物である；

前記塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩又は硫酸水素塩、リン酸塩又は酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、オロチン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メシレート、エシレート、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸塩のような医薬的に許容されるアニオンを含む塩である。そのうち、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、メシレート又はパルミチン酸塩である。前記塩は、好ましくは、0.5~6分子の結晶水をさらに含み、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メシレート又はパルミチン酸塩である； 30

【0018】

本発明の化合物は下記化合物を含んでもよい。但し下記好ましい化合物に限られるわけではない；

1-1 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド、

1-2 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド、

1-3 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、 40

1-4 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド、

1-5 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、

1-6 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

1-7 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノ-フラン-2-カルボキサミド、

1-8 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル) 50

- シクロヘキシル)-3-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド、
 I-9 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド、
 I-10 trans-5-アセチル-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド、
 I-11 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド、
 I-12 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-プロモチオフェン-2-カルボキサミド、
 I-13 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、
 I-14 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、
 I-15 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキサミド、
 I-16 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メトキシルベンゾフラン-2-カルボキサミド、
 I-17 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド、
 I-18 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-2-(ベンゾフラン-3-イル)アセトアミド、
 I-19 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド、
 I-20 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド、
 I-21 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、
 I-22 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド、
 I-23 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、
 I-24 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、
【 0 0 1 9 】
 II-1 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-スルホンアミド、
 II-2 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-3-スルホンアミド、
 II-3 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-スルホンアミド、
 II-4 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド、
 II-5 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド、
 II-6 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-3-スルホンアミド、
 II-7 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノフラン-2-スルホンアミド、
 II-8 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-クロロフラン-2-スルホンアミド、

11-9 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド、

11-10 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-tert-ブチルチオフェン-2-スルホンアミド、

11-11 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド、

11-12 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド、

11-13 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド、

11-14 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-ニトロ基ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド、

11-15 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メトキシベンゾフラン-2-スルホンアミド、

11-16 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-スルホンアミド、

11-17 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-3-スルホンアミド、

11-18 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-スルホンアミド、

11-19 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド、

11-20 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド、

11-21 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-3-スルホンアミド、

11-22 cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド、

【 0 0 2 0 】

111-1 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸メチル、

111-2 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸エチル、

111-3 trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸イソブチル、

111-4 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸シクロプロピル、

111-5 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸シクロヘキシル、

111-6 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸フェニル、

111-7 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-3-メトキシフェニル、

111-8 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-2-メチルフェニル、

111-9 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-4-クロロフェニル、

111-10 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-4-ニトロ基フェニル、

111-11 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル

10

20

30

40

50

)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル、

III-12 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル

)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンゾフラン-2-メチル、

III-13 trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル

)シクロヘキシル)カルバミン酸チオフエン-2-メチル、

III-14 cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)

シクロヘキシル)カルバミン酸メチル、

III-15 cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)

シクロヘキシル)カルバミン酸エチル、

III-16 cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)

シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル、

【 0 0 2 1 】

IV-1 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-フェニル尿素、

IV-2 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-フェネチル尿素、

IV-3 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素、

IV-4 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-(フラン-2-イル)尿素、

IV-5 trans-1-(ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-
3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)尿素、

IV-6 trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-1-メチル-1-フェニル尿素、

IV-7 trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-1-ブチル-1-フェニル尿素、

IV-8 trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-1-メチル-1-(チオフエン-2-イル)尿素、

IV-9 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-(3-メトキシフェニル)尿素、

IV-10 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-(3-ニトロフェニル)尿素、

IV-11 trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3ベンジル尿素、

IV-12 cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-フェニル尿素

IV-13 cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-ベンジル尿素又は

IV-14 cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)
)シクロヘキシル)-3-(フラン-2-イル)尿素。

【 0 0 2 2 】

上記好ましい化合物構造は以下のとおり：

【 0 0 2 3 】

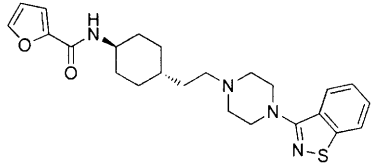
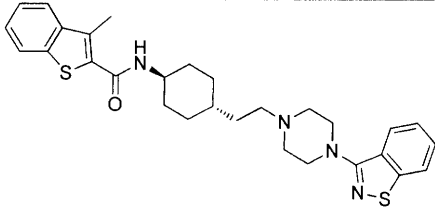
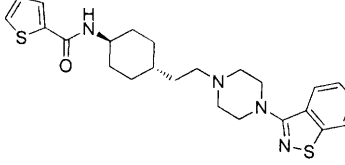
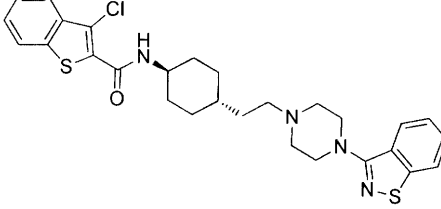
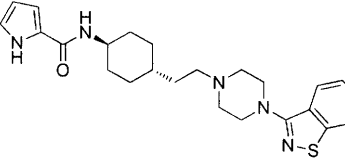
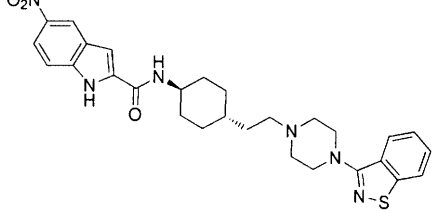
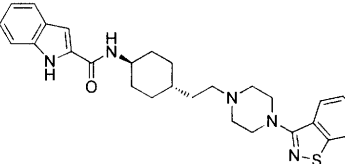
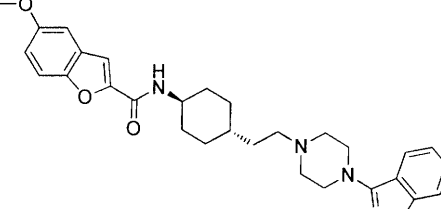
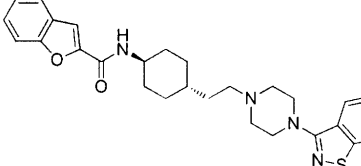
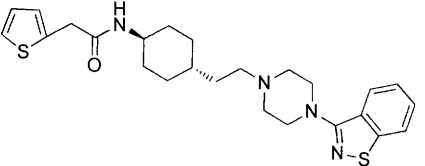
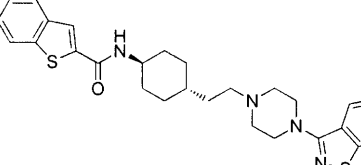
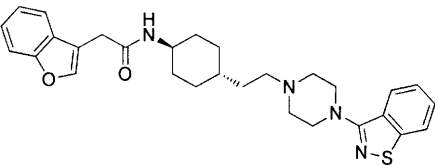
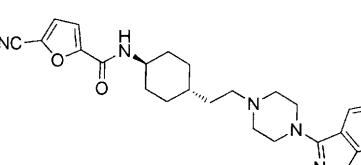
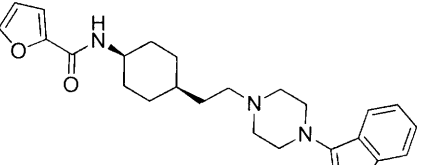
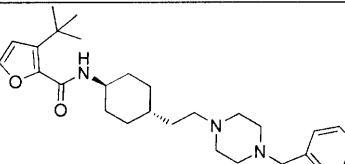
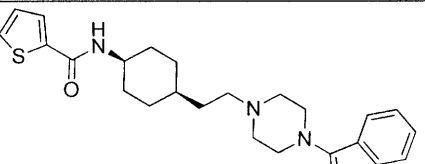
10

20

30

40

【表 1】

番号	構造	番号	構造
I-1		I-13	
I-2		I-14	
I-3		I-15	
I-4		I-16	
I-5		I-17	
I-6		I-18	
I-7		I-19	
I-8		I-20	

10

20

30

40

I-9		I-21	
I-10		I-22	
I-11		I-23	
I-12		I-24	
II-1		II-12	
II-2		II-13	
II-3		II-14	
II-4		II-15	

10

20

30

40

II -5		II -16		
II -6		II -17		10
II -7		II -18		
II -8		II -19		20
II -9		II -20		
II -10		II -21		30
II -11		II -22		
III -1		III -9		40
III -2		III -10		

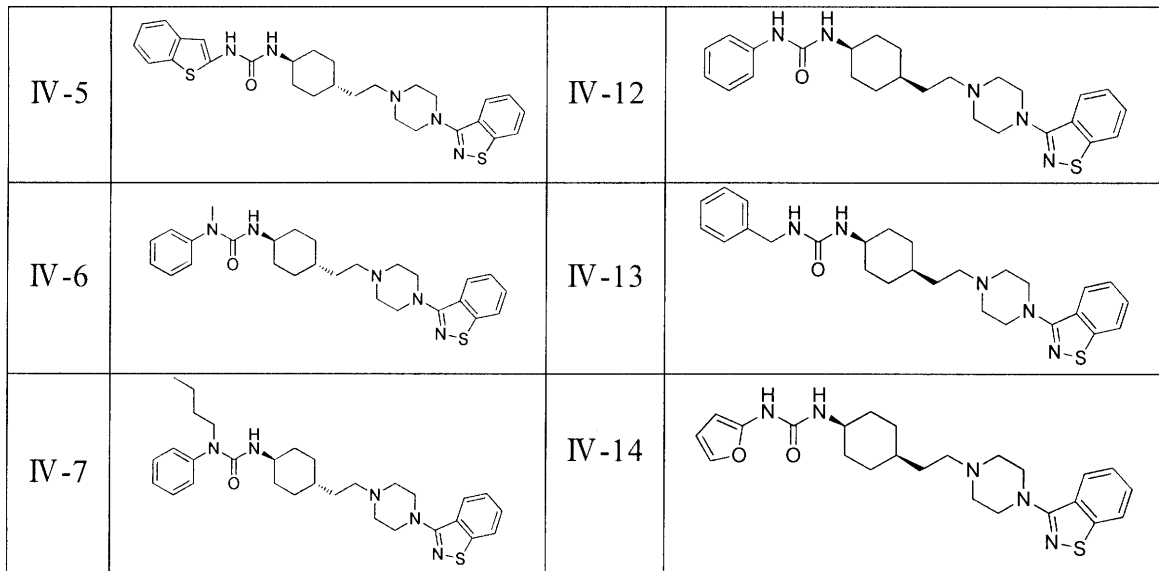
III-3		III-11	
III-4		III-12	
III-5		III-13	
III-6		III-14	
III-7		III-15	
III-8		III-16	
IV-1		IV-8	
IV-2		IV-9	
IV-3		IV-10	
IV-4		IV-11	

10

20

30

40



10

【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、治療有効量の構造一般式(1)で表される化合物又はその幾何異性体、遊離アルカリ、塩、水和物又は溶媒和物、及び医学的に許容される担体を含む、精神分裂病の治療に用いられる組成物に関する。

20

【 0 0 2 9 】

前記担体とは、薬学分野における通常の薬の担体を指す。例えば、希釈剤、賦形剤（例えば水）等、デンプン・蔗糖・乳糖・微結晶セルロース等のような充填剤、セルロース誘導体・ゼラチン・ポリビニルピロリドン等のような粘着剤、グリセロールのような湿潤剤、セタノール等のような表面活性剤、炭酸カルシウム・クロスポビドン・デンプングリコール酸ナトリウム等のような崩壊剤、タルク・フマル酸ステアリルナトリウム・ステアリン酸カルシウム・マグネシウム等のような潤滑剤がある。

【 0 0 3 0 】

当分野の公知の方法により、治療有効量の本発明の化合物を一種又は複数種の薬学的に許容される担体と混ぜて、錠剤、粉剤、顆粒剤、カプセルのような通常の固体製剤又は注射剤などに調製できる。但し活性成分の含量は0.1%～99.5%（重量比）とする。

30

【 0 0 3 1 】

本発明の化合物は、経口投与、注射投与等の方式により、この種の治療が必要な患者に投与することができる。経口投与の場合、錠剤、粉剤、カプセル等の通常の固体製剤に調製できる。注射投与の場合、注射剤に調製できる。本発明の投与量は投与手段、患者の年齢、体重、性別、治療疾患のタイプ及び重症度等により変更でき、1日の投与量は1.5-500 mg/kg体重とすることができる。

【 0 0 3 2 】

本発明の化合物は下記三種類の一般合成方法で合成できる。一般合成法一はtrans化合物の合成に適用され、一般合成法二はcis化合物の合成に適用され、一般合成法三は化合物IVの合成に適用される。この他、本発明はさらにW02010070370及びW02011073705に記載の方法を参照してCariprazine(RGH-188)の塩酸塩を合成し、in vivo・in vitro活性スクリーニングの対照サンプルに用いる。

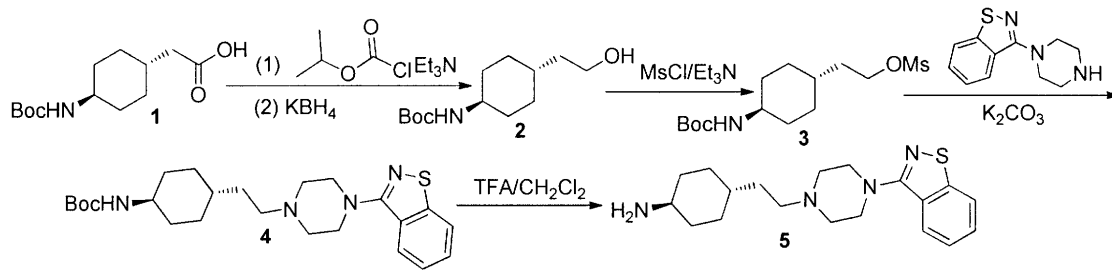
40

【 0 0 3 3 】

一般合成法一、trans化合物の合成に適用

【 0 0 3 4 】

【化4】



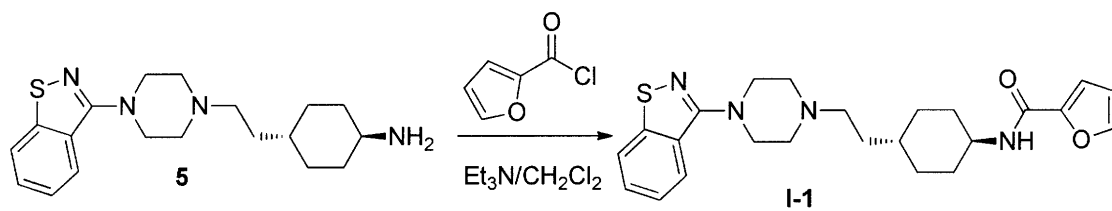
【0035】

10

化合物5は相応のカルボニルクロリド又はスルホニルクロリド又はカルボン酸と反応し、目標化合物を得る。I-1を例とする：

【0036】

【化5】



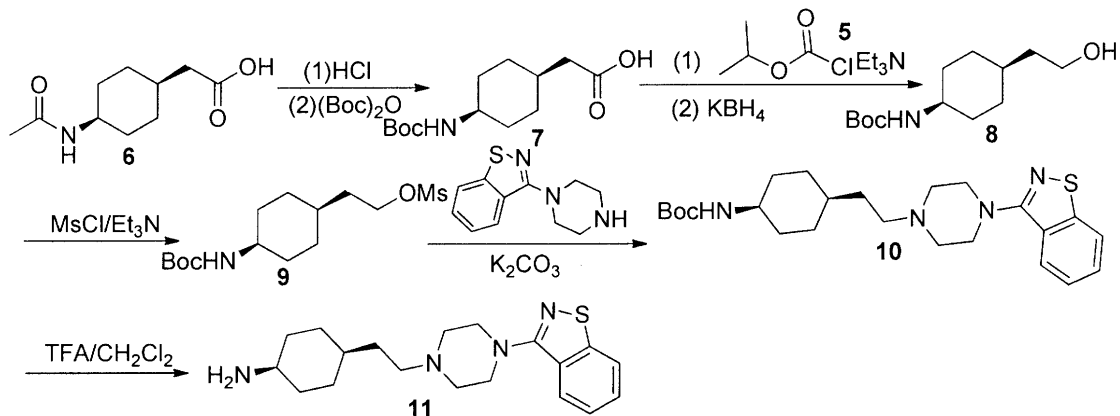
20

【0037】

一般合成法二、cis化合物の合成に適用

【0038】

【化6】



30

【0039】

但し、出発原料6は文献Journal of Medicinal Chemistry, 1977, 20(2): 279~290の方法を参照して調製する。保護基で変換して中間体7を得る。中間体7から化合物11までの反応は一般合成法一と同じ。cis化合物11を相応のカルボニルクロリド又はスルホニルクロリド又はカルボン酸と反応させて相応の目標物を得る。具体的な合成方法は各化合物調製実施例を参照。

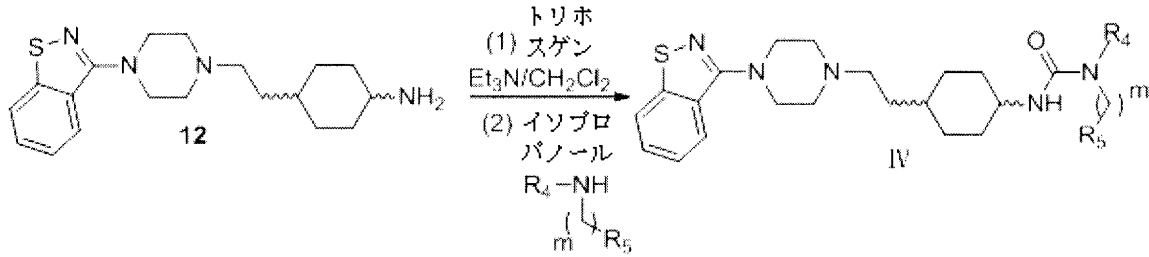
40

【0040】

一般合成法三、IV系化合物の合成

【0041】

【化7】



【0042】

mは0~2の整数、R₄は水素原子又はC₁~C₄のアルキル基、R₅はアリール基又はハロゲン、C₁-C₂アルコキシ基、ニトロ基又はC₁~C₂のアルキル基で置換されたアリール基。

【0043】

但し、出発原料12は中間体5又は中間体11であり、中間体5は一般合成法一で調製される。中間体11は一般合成法二で調製される。12とトリホスゲンの反応によりイソシアネートを生成し、それからアミノ化合物のイソプロパノール溶液に入れ、ワンポット法により目標物を調製する。具体的な合成方法はIV系化合物の調製実施例を参照。

【0044】

薬理研究の結果、次のことがわかった。本発明に記載のベンゾイソチアゾール系化合物(1)はドーパミンD₃、5-HT_{1A}受容体のいずれに対しても強い親和力を有し、D₂受容体に対しては強い又は中強度の親和力を有し、かつ、当該化合物は良好なD₃/D₂受容体選択性を有する。そのうち、好ましい化合物のD₃/D₂受容体選択性は6:1~100:1の範囲内であるため、当該化合物は強硬症等の副作用を起こしにくく、認知障害改善作用を有すると見込まれる。驚くべきことは、当該化合物はさらに強い5-HT_{2A}受容体親和力も同時に有し、現在市販及び研究中の抗精神分裂病薬に比べ、この作用メカニズムは現在研究されている同種類の薬のD₂に対する過剰なブロックによる副作用を解消できるため、抗精神分裂病薬の副作用を低レベルに下げられるとともに、精神分裂病の陰性症状も同時に改善できる。したがって、本発明に記載のベンゾイソチアゾール系化合物は現在市販及び研究中の抗精神分裂病薬に比べて顕著な治療効果を有する。

【0045】

本発明に記載のベンゾイソチアゾール系化合物は、複数種の神経精神系疾患に対して改善と治療作用を有する可能性があり、精神分裂病、うつ病、不安障害、薬物乱用、躁病、老人性認知症、神経障害性疼痛又はパーキンソン病等の治療、特に精神分裂病の治療に用いることができる。

【0046】

体外受容体結合実験により次のことが明らかになった。本発明に記載の大多数の化合物はドーパミンD₃、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受容体に対して強い親和力(Ki<10nmol又はそれ以下)を有し、ドーパミンD₂受容体に対して強い又は中強度の親和力(Ki<30nmol)を有し、良好なD₃/D₂受容体選択性を体現し、1-6のような代表的な化合物のD₃/D₂受容体選択性は52:1に達し、陽性対照RGH-188(選択性は8:1)より優れ、大きな研究価値を有する。

【0047】

動物in vivoモデル実験結果により次のことが示された。上記化合物はアポモルヒネモデル、MK-801モデルマウスの関連症状を顕著に改善することができる。また、上記作用ターゲット及び動物モデルはドーパミン作動系等乱れによる神経系統疾患、特に精神分裂病と密に関係するため、本発明に記載の化合物は精神分裂病に対して治療作用を有する。

【0048】

化合物の安全性及び薬物動態学研究により次のことが明らかになった。請求項に記載の化合物はすべて経口投与吸収が良好で、急性毒性はRGH-188より低く、治療濃度域が広く、薬物動態学特性は製薬要求に合致し、新型抗精神神経性疾患薬として開発価値を備える。

10

20

30

40

50

【0049】

以上をまとめ、本発明のベンゾイソチアゾール系化合物はドーパミン D₃受容体に対して高い親和力を有し、代表的な化合物のD₃/D₂受容体の選択性は良好で、当該化合物は静座不能、錐体外路症状反応（これら副作用はみなD₂受容体の過剰なブロックによるもの）、強硬症等の副作用が少なく、認知障害を潜在的に改善する作用を有することが明らかになった。この他、本発明の系列化合物は5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受容体に対して強い親和力を有し、抗精神分裂病陰性症状と認知機能改善作用を有し、抗精神分裂病の治療スペクトルを広げたことも明らかになった。動物in vivo実験結果により次のことが明らかになった。1-1等の代表的な化合物はアポモルヒネモデル、MK-801モデルマウスの関連の精神分裂病症状を顕著に改善したため、本発明に係る化合物は良好な抗精神分裂病作用を有する。薬物動態学及び安全性の初歩研究により次のことが明らかになった。当該系列化合物の経口投与吸収は良く、急性毒性が低く(LD₅₀>2000mg/Kg)、RGH-188 (LD₅₀=760mg/Kg)よりも優れ、細菌復帰突然変異実験結果はすべて陰性であった。したがって、本発明の化合物は顕著な製薬性を有し、新型抗精神神経性疾患薬としてより用いやすく、従来技術に比べ、本発明は新規性、進歩性、実質的な科学的進歩を有する。

10

【0050】

以下、実施例と合わせて本発明を更に詳細に説明する。但し発明の実施形態はこれらに限られるわけではない。

【0051】

実施例1

20

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド(1-1)及びその塩の調製

(1) trans-N-tert-プトキシカルボニル-4-アミノシクロヘキシルエタノール(2)の調製
trans-N-tert-プトキシカルボニル-4-アミノシクロヘキシル酢酸(128.5g, 0.5mol)、1Lのジクロロメタンを2Lの四つ口フラスコに入れ、0 まで氷浴冷却し、トリエチルアミン(1.25mol)を滴下し、ゆっくりとクロロギ酸イソプロピル(0.6mol)を滴下し、5 を超えない温度で添加終了して、室温で3h撹拌し、5 まで冷やし、500mLの冷水を加え、0.5h撹拌し、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し(400mL×1)、蒸発乾燥し、N₂保護下で、残留物に1Lの無水THFを加え、0 まで温度を下げ、分割してゆっくりとKBH₄(0.5mol)を加え、5

を超えない温度で添加終了して、室温で3h撹拌し、5 以下まで冷却し、気泡がなくなるまでゆっくりと飽和塩化アンモニウム溶液を滴下し、体系を乾燥に近い状態まで減圧濃縮し、水(400mL)、ジクロロメタン(500mL)を加えて分配し、有機層を順に飽和Na₂CO₃水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、蒸発乾燥し、中間体trans-N-tert-プトキシカルボニル-4-アミノシクロヘキシルエタノール(2)を得て、そのまま次の反応に用いる。

30

【0052】

(2) メチルスルホン酸(trans-N-tert-プトキシカルボニル-4-アミノシクロヘキシルエタノール)エステル(3)の調製

trans-N-tert-プトキシカルボニル-4-アミノシクロヘキシルエタノール(2)(48.6g, 0.2mol)、トリエチルアミン(0.6mol)、ジクロロメタン(500mL)を2Lの四つ口フラスコに入れ、氷浴条件で0 まで冷却し、メタンスルホニルクロリド(0.24mol)のジクロロメタン溶液(200mL)をゆっくりと滴下し、添加終了して、室温で4h撹拌し、反応液を順に水(300mL×2)、1%の水酸化ナトリウム水溶液(300mL×2)、水(300mL×1)、飽和食塩水(300mL×1)で洗浄し、蒸発乾燥し、95%のエタノールで再結晶し、52.1gのオフホワイト固体を得る。収率81%。

40

【0053】

(3) 中間体trans-N-4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル(4)の調製

中間体(3)(32.1g, 0.1mol)、3-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソチアゾール(19.9g, 0.09mol)、無水炭酸カリウム(37.3g, 0.27mol)、DMF(500mL)を1Lの一つ口フラスコに入れ、60 条件下で一夜反応させ、濾過し、濾過ケーキをDMFで洗浄し(60mL×2)、ろ液を合わ

50

せ、蒸発乾燥し、残留物を無水エタノールで再結晶し、24.8gの中間体4を得る。収率62%。

【 0 0 5 4 】

(4) 中間体trans-4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシルアミン(5)の調製

4(50mmol)、ジクロロメタン(200mL)を500mLの三口フラスコに入れ、トリフルオロ酢酸(35mL)をゆっくりと滴下し、室温で一夜攪拌し、体系を順に水(200mL×2)、5%の炭酸ナトリウム溶液(150mL×2)、飽和食塩水(200mL×1)で洗浄し、有機層を蒸発乾燥し、15.8gの白色固体を得る。収率91.7%。

【 0 0 5 5 】

(5) 目標化合物I-1の調製

化合物5(0.23mmol)、トリエチルアミン(0.75mL)、ジクロロメタン(20mL)を50mLの三口フラスコに入れ、0℃まで氷浴冷却し、フラン-2-カルボニルクロリド(0.28mmol)のジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、添加終了して室温で4h攪拌し、体系を順に飽和Na₂CO₃水溶液(5mL×1)、水(5mL×1)、飽和食塩水(5mL×1)で洗浄し、蒸発乾燥し、残留物を95%のエタノールで再結晶し、0.08gの白色固体I-1を得る。収率79.4%。

【 0 0 5 6 】

¹H NMR(DMSO-d₆, δ: ppm): 0.98-1.07(m, 2H, A-H), 1.16-1.38(m, 3H, A-H), 1.49-1.50(m, 2H, A-H), 1.75-1.78(m, 4H, A-H), 2.75(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 3.03-3.13(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.63-3.68(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76-3.77(m, 1H, A-H), 6.59(d×d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.06(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.46(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.58(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.08(m, 2H, Ar-H), 8.23(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 439[M+H⁺]

【 0 0 5 7 】

(6) 目標化合物I-1塩酸塩の調製

化合物I-1(1.0mmol)、5%の塩酸(1.0mmol)、メタノール(10mL)を50mLの三口フラスコに入れ、室温で1h攪拌し、反応液を清澄にする。体系を蒸発乾燥し、5mLのイソプロパノールを入れて3h攪拌し、白色固体を析出し、濾過し、濾過ケーキを乾燥し、95%のエタノールで再結晶し、0.42gの白色固体を得る。収率88.1%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·HCl (理論値%: C 60.68, H 6.58, N 11.79; 実験値%: C 60.46, H 6.79, N 11.54)。

【 0 0 5 8 】

(7) 目標化合物I-1臭化水素酸塩の調製

化合物I-1(1.0mmol)、5%の臭化水素酸(1.0mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.45gの白色固体を得る。収率86.9%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·HBr (理論値%: C 55.49, H 6.01, N 10.78; 実験値%: C 55.62, H 5.91, N 10.89)。

【 0 0 5 9 】

(8) 目標化合物I-1硫酸塩の調製

化合物I-1(0.5mmol)、5%の硫酸(0.25mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.14gの白色固体を得る。収率57.5%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·1/2H₂SO₄ (理論値%: C 59.11, H 6.41, N 11.49; 実験値%: C 59.30, H 6.25, N 11.28)。

【 0 0 6 0 】

(9) 目標化合物I-1メシレートの調製

化合物I-1(1mmol)、メチルスルホン酸(1mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.41gの白色固体を得る。収率76.7%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·CH₄O₃S (理論値%: C 56.16, H 6.41, N 10.48; 実験値%: C 56.01, H 6.29, N 10.62)。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

実施例2

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド(1-2)及びその塩の調製

中間体5(0.29mmol)、チオフェン-2-カルボニルクロリド(0.35mmol)を原料とし、化合物1-1の調製方法で目標化合物1-2 0.09gを得る。収率66.7%。

【 0 0 6 2 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ : ppm): 0.99-1.07(m, 2H, A-H), 1.11-1.18(m, 5H, A-H), 1.78-1.86(m, 4H, A-H), 2.39(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.59-2.64(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.44-3.49(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.62-4.70(m, 1H, A-H), 7.38(d \times d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 4.0Hz, Ar-H), 7.44(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.56(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.71(d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.04-8.07(m, 2H, Ar-H), 8.21(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H).

ESI-MS: 455[M+H $^+$]

化合物1-2メシレートの調製

化合物1-2(0.1mmol)とメチルスルホン酸(0.1mmol)を出発原料とし、化合物1-1塩酸塩の合成方法で0.05gの白色固体を得る。収率90.2%。

【 0 0 6 3 】

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}_2\cdot\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$ (理論値%: C 54.52, H 6.22, N 10.17; 実験値%: C 54.39, H 6.41, N 10.02)。

【 0 0 6 4 】

化合物1-2メシレート半水和物の調製

化合物1-2(0.1mmol)、メチルスルホン酸(0.1mmol)、水(1mL)、メタノール(20mL)を50mLの一口フラスコに入れ、室温で1h攪拌し、反応液を清澄にする。反応液を蒸発乾燥し、油状物を得る。5mLのイソプロパノールを入れて2h攪拌し、白色固体を析出し、濾過し、濾過ケーキを乾燥し、95%のエタノールで再結晶し、0.046gの白色固体を得る。収率82.3%。

【 0 0 6 5 】

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}_2\cdot\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (理論値%: C 53.64, H 6.30, N 10.01; 実験値%: C 53.82, H 6.19, N 10.30)。

【 0 0 6 6 】

実施例3

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1-3)及びその塩の調製

化合物5(0.52mmol)、ピロール-2-カルボン酸(0.44mmol)、 CH_2Cl_2 (20mL)を50mLの三口フラスコに入れ、0℃まで氷浴冷却し、4-ジメチルアミノピリジン(0.35mmol)と1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.52mmol)のジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、添加終了して室温で19h攪拌し、体系を順に飽和 Na_2CO_3 水溶液(5mL \times 2)、水(5mL \times 1)、飽和食塩水(5mL \times 1)で洗浄し、蒸発乾燥し、残留物を95%エタノールで再結晶し、0.12gの白色固体1-3を得る。収率62.5%。

【 0 0 6 7 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ : ppm): 1.00-1.06(m, 2H, A-H), 1.19-1.32(m, 3H, A-H), 1.43-1.47(m, 2H, A-H), 1.48-1.81(m, 4H, A-H), 2.66(t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$, N- CH_2), 2.88-2.91(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.52-3.53(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.63-3.66(m, 1H, A-H), 6.04-6.06(d \times d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, Ar-H), 6.75-6.77(m, 1H, Ar-H), 6.81-6.82(m, 1H, Ar-H), 7.45(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.57(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.05-8.08(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 438[M+H $^+$]

化合物1-3臭化水素酸塩の調製

化合物1-3(0.1mmol)と5%の臭化水素酸(0.1mmol)を出発原料とし、化合物1-1塩酸塩の合成方法で0.04gの白色固体を得る。収率91.3%。

【 0 0 6 8 】

元素分析：C₂₄H₃₁N₅OS·HBr（理論値%：C 55.59，H 6.22，N 13.51；実験値%：C 55.68，H 6.07，N 13.76）。

【 0 0 6 9 】

実施例4

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(I-4)の調製

中間体5(0.58mmol)、インドール-2-カルボン酸(0.48mmol)を原料とし、化合物I-3の調製方法で目標化合物I-4 0.09gを得る。収率38.5%。

【 0 0 7 0 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.05-1.11(m, 2H, A-H), 1.24-1.45(m, 5H, A-H), 1.81-1.90(m, 4H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.60-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.45-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76-3.78(m, 1H, A-H), 7.02-7.05(m, 1H, Ar-H), 7.12(s, 1H, Ar-H), 7.16-7.20(m, 1H, Ar-H), 7.42-7.46(m, 2H, Ar-H), 7.54-7.60(m, 2H, Ar-H), 8.00-8.05(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 488[M+H⁺]

【 0 0 7 1 】

実施例5

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(I-5)及びその塩の調製

中間体5(1.0mmol)、ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-5 0.39gを得る。収率80.7%。

【 0 0 7 2 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.07-1.12(m, 2H, A-H), 1.25-1.46(m, 5H, A-H), 1.83-1.91(m, 4H, A-H), 2.44(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.61-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.46-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.77-3.79(m, 1H, A-H), 7.11-7.13(m, 3H, Ar-H), 7.20(s, 1H, Ar-H), 7.32-7.34(m, 2H, Ar-H), 7.51-7.53(m, 1H, Ar-H), 7.78-7.80(m, 1H, Ar-H), 8.22-8.25(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 489[M+H⁺]

化合物I-5塩酸塩の調製

化合物I-5(0.2mmol)と5%の塩酸(0.2mmol)を出発原料とし、化合物I-1塩酸塩の合成方法で0.08gの白色固体を得る。収率76.3%。

【 0 0 7 3 】

元素分析：C₂₈H₃₂N₄O₂S·HCl（理論値%：C 64.04，H 6.33，N 10.67；実験値%：C 64.28，H 6.47，N 10.51）。

【 0 0 7 4 】

化合物I-5トリフルオロ酢酸塩の調製

化合物I-5(0.2mmol)と5%のトリフルオロ酢酸(0.2mmol)を出発原料とし、化合物I-1塩酸塩の合成方法で0.10gの白色固体を得る。収率82.6%。

【 0 0 7 5 】

元素分析：C₂₈H₃₂N₄O₂S·CF₃CO₂H（理論値%：C 59.79，H 5.52，N 9.30；実験値%：C 59.61，H 5.67，N 9.13）。

【 0 0 7 6 】

実施例6

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(I-6)の調製

中間体5(1.0mmol)、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-6 0.44gを得る。収率87.0%。

【 0 0 7 7 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.06-1.10(m, 2H, A-H), 1.23-1.41(m, 4H, A-H), 1.80-1

10

20

30

40

50

.87(m, 5H, A-H), 2.42(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.65(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.47-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76-3.78(m, 1H, A-H), 7.12(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.23(m, 2H, Ar-H), 7.35-7.36(m, 2H, Ar-H), 7.54-7.56(m, 2H, Ar-H), 7.71(s, 1H, Ar-H), 8.19-8.22(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 505[M+H⁺]

【 0 0 7 8 】

実施例7

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノフラン-2-カルボキサミド(I-7)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-シアノフラン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-7 0.40gを得る。収率86.3%。

10

【 0 0 7 9 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.01-1.09(m, 2H, A-H), 1.19-1.40(m, 3H, A-H), 1.52-1.53(m, 2H, A-H), 1.77-1.81(m, 4H, A-H), 2.78(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 3.05-3.16(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.64-3.70(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.78-3.79(m, 1H, A-H), 7.16(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.48-7.49(m, 2H, Ar-H), 7.58(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.25-8.27(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 464[M+H⁺]

【 0 0 8 0 】

実施例8

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド(I-8)の調製

中間体5(1.0mmol)、3-tert-ブチルフラン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-8 0.38gを得る。収率76.9%。

20

【 0 0 8 1 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.97-1.05(m, 2H, A-H), 1.12(s, 9H, A-H), 1.13-1.40(m, 3H, A-H), 1.50-1.52(m, 3H, A-H), 1.76-1.78(m, 3H, A-H), 2.74(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 3.05-3.14(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.64-3.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.78-3.79(m, 1H, A-H), 6.56(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.44(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.01-8.05(m, 2H, Ar-H), 8.20(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 495[M+H⁺]

30

【 0 0 8 2 】

実施例9

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(I-9)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-9 0.26gを得る。収率57.6%。

【 0 0 8 3 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.99-1.04(m, 2H, A-H), 1.18-1.31(m, 3H, A-H), 1.41-1.45(m, 2H, A-H), 1.46-1.79(m, 4H, A-H), 2.34(s, 3H, A-H), 2.63(t, 2H, J=7.4Hz, N-CH₂), 2.86-2.89(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.51-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.62-3.64(m, 1H, A-H), 6.01-6.03(d, 1H, J=3.6Hz, Ar-H), 7.32(d, 1H, J=3.6Hz, Ar-H), 7.43(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.02-8.06(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 452[M+H⁺]

40

【 0 0 8 4 】

実施例10

trans-5-アセチル-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド(I-10)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-アセチルフラン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-10 0.33gを得る。収率68.5%。

50

【 0 0 8 5 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 1.01-1.09(m, 2H, A-H), 1.18-1.40(m, 3H, A-H), 1.51-1.52(m, 2H, A-H), 1.76-1.79(m, 4H, A-H), 2.77(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.81(s, 3H, A-H), 3.05-3.16(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.65-3.70(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.78-3.79(m, 1 H, A-H), 7.21(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.49(m, 2H, Ar-H), 7.61(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.06-8.11(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 481[M+H⁺]

【 0 0 8 6 】

実施例11

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド(I-11)の調製 10

中間体5(1.0mmol)、3-メチルフラン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-11 0.41gを得る。収率87.5%。

【 0 0 8 7 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.97-1.05(m, 2H, A-H), 1.10-1.16(m, 4H, A-H), 1.76-1.85(m, 5H, A-H), 2.31(s, 3H, A-H), 2.38(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.58-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.60-4.69(m, 1H, A-H), 7.35(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.42(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 8.03-8.05(m, 2H, Ar-H), 8.19(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 469[M+H⁺]

20

【 0 0 8 8 】

実施例12

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-プロモチオフエン-2-カルボキサミド(I-12)の調製

中間体5(1.0mmol)、3-プロモチオフエン-2-カルボニルクロリド(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-12 0.47gを得る。収率87.7%。

【 0 0 8 9 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 1.01-1.08(m, 2H, A-H), 1.13-1.20(m, 5H, A-H), 1.80-1.88(m, 4H, A-H), 2.40(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.60-2.65(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.45-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.64-4.72(m, 1H, A-H), 7.42(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.46(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.58(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 8.08-8.12(m, 2H, Ar-H), 8.32(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 533[M+H⁺]

30

【 0 0 9 0 】

実施例13

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-メチルベンゾ[b]チオフエン-2-カルボキサミド(I-13)の調製

中間体5(1.0mmol)、3-メチルベンゾ[b]チオフエン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-13 0.47gを得る。収率87.7%。

【 0 0 9 1 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 1.05-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.40(m, 4H, A-H), 1.78-1.85(m, 5H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.55(s, 3H, A-H), 2.62-2.64(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.46-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.74-3.77(m, 1H, A-H), 7.09(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.20(m, 2H, Ar-H), 7.33-7.34(m, 2H, Ar-H), 7.52-7.54(m, 2H, Ar-H), 8.17-8.21(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 519[M+H⁺]

40

【 0 0 9 2 】

実施例14

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-カルボキサミド(I-14)の調製 50

中間体5(1.0mmol)、3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-14 0.44gを得る。収率81.6%。

【0093】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 1.09-1.14(m, 2H, A-H), 1.25-1.44(m, 4H, A-H), 1.82-1.89(m, 5H, A-H), 2.45(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.66-2.68(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.49-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.77-3.80(m, 1H, A-H), 7.21(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.34(m, 2H, Ar-H), 7.46-7.48(m, 2H, Ar-H), 7.67-7.69(m, 2H, Ar-H), 8.32-8.34(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 539[M+H⁺]

【0094】

実施例15

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキサミド(I-15)の調製

中間体5(0.58mmol)、5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸(0.48mmol)を原料とし、化合物I-3の調製方法で目標化合物I-15 0.11gを得る。収率41.2%。

【0095】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 1.11-1.17(m, 2H, A-H), 1.29-1.50(m, 5H, A-H), 1.85-1.94(m, 4H, A-H), 2.46(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.65-2.67(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.51-3.53(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.82-3.84(m, 1H, A-H), 7.49(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.52(s, 1H, Ar-H), 7.61-7.63(m, 2H, Ar-H), 7.82(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 8.10-8.12(m, 2H, Ar-H), 8.64(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 533[M+H⁺]

【0096】

実施例16

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド(I-16)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-メトキシベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-16 0.39gを得る。収率75.2%。

【0097】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 1.05-1.10(m, 2H, A-H), 1.23-1.44(m, 5H, A-H), 1.80-1.89(m, 4H, A-H), 2.42(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.59-2.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.75-3.77(m, 1H, A-H), 4.05(s, 3H, A-H), 7.18(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.30-7.32(m, 3H, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.52(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.82-7.85(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 519[M+H⁺]

【0098】

実施例17

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド(I-17)の調製

中間体5(1.0mmol)、チオフェン-2-アセチルクロライド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-17 0.27gを得る。収率58.6%。

【0099】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.97-1.05(m, 2H, A-H), 1.09-1.16(m, 5H, A-H), 1.76-1.83(m, 4H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.56-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.42-3.48(m, 6H, A-H), 3.60-3.68(m, 1H, A-H), 7.35(d×d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.41(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.53(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.70(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.02-8.04(m, 2H, Ar-H), 8.17(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 469[M+H⁺]

【0100】

実施例18

10

20

30

40

50

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-2-(ベンゾフラン-3-イル)アセトアミド(I-18)の調製

中間体5(1.0mmol)、ベンゾフラン-3-アセチルクロライド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-18 0.32gを得る。収率64.1%。

【0101】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 1.04-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.42(m, 5H, A-H), 1.81-1.89(m, 4H, A-H), 2.41(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.58-2.59(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.43-3.45(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.75-3.77(m, 1H, A-H), 4.02(s, 2H, A-H), 7.09-7.12(m, 3H, Ar-H), 7.30-7.32(m, 2H, Ar-H), 7.50-7.52(m, 1H, Ar-H), 7.75-7.87(m, 1H, Ar-H), 7.91(s, 1H, Ar-H), 8.23-8.26(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 503[M+H⁺]

【0102】

実施例19

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-カルボキサミド(I-19)及びその塩の調製

(1) 中間体7の調製

cis-4-アセトアミドシクロヘキシル酢酸(6)(1.0mol)、95%のエタノール(1L)、濃塩酸(300mL)を2mLの一口フラスコに入れ一夜還流し、蒸発乾燥し、残留物に500mLの無水エタノールを加え、蒸発乾燥し、トリエチルアミン(300mL)を入れて中和し、アセトン1.5Lを加え、体系を0℃まで冷却した後、tert-ブトキシギ酸無水物(1.2mol)のアセトン溶液をゆっくりと滴下し、30h攪拌し、蒸発乾燥し、残留物を80%のエタノール(250mL)で攪拌濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、中間体7 203gを得る。収率78.7%。

【0103】

(2) 中間体11の調製

中間体7から中間体11を調製する。その方法は一般合成法一における原料1で中間体5を調製する方法と同じ。

【0104】

(3) I-19の調製

中間体11(0.1mol)、フラン-2カルボニルクロリド(0.12mol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-19 32.06gを得る。収率73.1%。

【0105】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 1.03-1.12(m, 2H, A-H), 1.21-1.53(m, 3H, A-H), 1.54-1.55(m, 2H, A-H), 1.80-1.83(m, 4H, A-H), 2.81(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$, N- CH_2), 3.08-3.18(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.68-3.73(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.80-3.81(m, 1H, A-H), 6.63(d×d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 4.0Hz, Ar-H), 7.11(d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.50(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.62(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.07-8.12(m, 2H, Ar-H), 8.28(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H).

ESI-MS: 439[M+H⁺]

【0106】

(4) 化合物I-19塩酸塩の調製

化合物I-19(1mmol)、5%塩酸(1mmol)を原料とし、化合物I-1塩酸塩の調製方法で0.40gの白色固体を得る。収率83.9%。

【0107】

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ (理論値%: C 60.68, H 6.58, N 11.79; 実験値%: C 60.77, H 6.36, N 11.91)。

【0108】

実施例20

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド(I-20)の調製

中間体11(1.0mmol)、チオフェン-2カルボニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-

10

20

30

40

50

1の調製方法で目標化合物I-20 0.32gを得る。収率70.1%。

【0109】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.03-1.12(m, 2H, A-H), 1.15-1.22(m, 5H, A-H), 1.83-1.91(m, 4H, A-H), 2.43(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.68(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.47-3.42(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.65-4.73(m, 1H, A-H), 7.42(d×d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.59(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.74(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.04-8.07(m, 2H, Ar-H), 8.24(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 455[M+H⁺]

【0110】

実施例21

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(I-21)の調製

中間体11(1.0mmol)、ピロール-2-カルボン酸(0.85mmol)を原料とし、化合物I-3の調製方法で目標化合物I-21 0.28gを得る。収率75.2%。

【0111】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.06-1.12(m, 2H, A-H), 1.25-1.38(m, 3H, A-H), 1.48-1.52(m, 2H, A-H), 1.53-1.86(m, 4H, A-H), 2.73(t, 2H, J=7.4Hz, N-CH₂), 2.94-2.97(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.57-3.58(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.68-3.71(m, 1H, A-H), 6.10-6.12(d×d, 1H, J=3.2Hz, J=2.4Hz, Ar-H), 6.81-6.83(m, 1H, Ar-H), 6.87-6.88(m, 1H, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.63(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.11-8.13(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 438[M+H⁺]

【0112】

実施例22

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(I-22)の調製

中間体11(0.58mmol)、インドール-2-カルボン酸(0.48mmol)を原料とし、化合物I-3の調製方法で目標化合物I-22 0.12gを得る。収率51.3%。

【0113】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.12-1.18(m, 2H, A-H), 1.31-1.52(m, 5H, A-H), 1.88-1.96(m, 4H, A-H), 2.50(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.67-2.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.52-3.54(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.83-3.86(m, 1H, A-H), 7.09-7.11(m, 1H, Ar-H), 7.18(s, 1H, Ar-H), 7.22-7.27(m, 1H, Ar-H), 7.48-7.53(m, 2H, Ar-H), 7.61-7.67(m, 2H, Ar-H), 8.07-8.13(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 488[M+H⁺]

【0114】

実施例23

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(I-23)の調製

中間体11(1.0mmol)、ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-23 0.36gを得る。収率74.5%。

【0115】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.10-1.15(m, 2H, A-H), 1.28-1.49(m, 5H, A-H), 1.86-1.94(m, 4H, A-H), 2.47(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.64-2.65(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.49-3.51(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.80-3.82(m, 1H, A-H), 7.14-7.16(m, 3H, Ar-H), 7.23(s, 1H, Ar-H), 7.35-7.37(m, 2H, Ar-H), 7.54-7.56(m, 1H, Ar-H), 7.82-7.84(m, 1H, Ar-H), 8.26-8.29(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 489[M+H⁺]

【0116】

実施例24

10

20

30

40

50

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(I-24)の調製

中間体11(1.0mmol)、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物I-24 0.39gを得る。収率77.1%。

【0117】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 1.12-1.16(m, 2H, A-H), 1.29-1.47(m, 4H, A-H), 1.86-1.93(m, 5H, A-H), 2.47(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.68-2.70(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.52-3.53(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.82-3.84(m, 1H, A-H), 7.18(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.29(m, 2H, Ar-H), 7.40-7.41(m, 2H, Ar-H), 7.59-7.61(m, 2H, Ar-H), 7.76(s, 1H, Ar-H), 8.25-8.26(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 505[M+H⁺]

【0118】

実施例25

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-スルホンアミド(II-1)及びその塩の調製

中間体5(2.9mmol)、チオフェン-2-スルホニルクロリド(3.5mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-1 0.5gを得る。収率35.2%。

【0119】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.93-0.98(m, 2H, A-H), 1.17-1.25(m, 3H, A-H), 1.55-1.60(m, 2H, A-H), 1.66-1.71(m, 4H, A-H), 2.69(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.94-2.98(m, 1H, A-H), 3.11-3.14(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.41-3.44(m, 4H, piperazine- CH_2), 7.21(t, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.52(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.62-7.65(m, 2H, Ar-H), 7.87(d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.06-8.12(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 491[M+H⁺]

化合物II-1臭化水素酸塩の調製

化合物II-1(1mmol)、5%の臭化水素酸(1mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.48gの白色固体を得る。収率83.4%。

【0120】

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3 \cdot \text{HBr}$ (理論値%: C 48.33, H 5.47, N 9.80; 実験値%: C 48.51, H 5.62, N 9.57)。

【0121】

化合物II-1硫酸塩の調製

化合物II-1(0.5mmol)、5%の硫酸(0.25mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.16gの白色固体を得る。収率58.8%。

【0122】

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ (理論値%: C 51.18, H 5.79, N 10.38; 実験値%: C 51.02, H 5.96, N 10.14)。

【0123】

実施例26

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-3-スルホンアミド(II-2)の調製

中間体5(1.0mmol)、ピロール-3-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-2 0.30gを得る。収率62.7%。

【0124】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.98-1.13(m, 2H, A-H), 1.24-1.31(m, 3H, A-H), 1.59-1.64(m, 2H, A-H), 1.71-1.76(m, 4H, A-H), 2.71(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.99-3.01(m, 1H, A-H), 3.16-3.19(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.47-3.50(m, 4H, piperazine- CH_2), 6.14-6.16(d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 6.86-6.88(m, 2H, Ar-H), 7.51(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.60(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.07-8.10(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 474[M+H⁺]

10

20

30

40

50

【 0 1 2 5 】

実施例27

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-スルホンアミド(II-3)の調製

中間体5(1.0mmol)、フラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-3 0.28gを得る。収率59.7%。

【 0 1 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.92-0.97(m, 2H, A-H), 1.16-1.24(m, 3H, A-H), 1.54-1.59(m, 2H, A-H), 1.64-1.69(m, 4H, A-H), 2.67(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.93-2.97(m, 1H, A-H), 3.09-3.13(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.43(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.19(t, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.64-7.67(m, 2H, Ar-H), 7.89(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.07-8.13(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 475[M+H⁺]

【 0 1 2 7 】

実施例28

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(II-4)の調製

中間体5(1.0mmol)、ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-4 0.39gを得る。収率72.4%。

【 0 1 2 8 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 1.01-1.05(m, 2H, A-H), 1.18-1.36(m, 4H, A-H), 1.75-1.82(m, 5H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.95-2.98(m, 1H, A-H), 3.15-3.18(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.45-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.08(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.19(m, 2H, Ar-H), 7.31-7.32(m, 2H, Ar-H), 7.50-7.52(m, 2H, Ar-H), 7.69(s, 1H, Ar-H), 8.16-8.19(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 541[M+H⁺]

【 0 1 2 9 】

実施例29

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド(II-5)及びその塩の調製

中間体5(1.0mmol)、ベンゾフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-5 0.36gを得る。収率68.1%。

【 0 1 3 0 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 1.03-1.08(m, 2H, A-H), 1.21-1.42(m, 5H, A-H), 1.79-1.87(m, 4H, A-H), 2.40(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.93-2.96(m, 1H, A-H), 3.13-3.16(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.46(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.14-7.16(m, 3H, Ar-H), 7.23(s, 1H, Ar-H), 7.34-7.36(m, 2H, Ar-H), 7.54-7.56(m, 1H, Ar-H), 7.81-7.83(m, 1H, Ar-H), 8.25-8.26(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 525[M+H⁺]

化合物II-5塩酸塩の調製

化合物II-5 (0.2mmol)、5%HCl(0.2mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.10gの白色固体を得る。収率88.3%。

【 0 1 3 1 】

元素分析: C₂₇H₃₂N₄O₃S₂·HCl (理論値%: C 57.79, H 5.93, N 9.98; 実験値%: C 57.58, H 5.72, N 9.86)。

【 0 1 3 2 】

化合物II-5トリフルオロ酢酸塩の調製

化合物II-5 (0.2mmol)、5%のトリフルオロ酢酸(0.2mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.10gの白色固体を得る。収率81.6%。

【 0 1 3 3 】

10

20

30

40

50

元素分析：C₂₇H₃₂N₄O₃S₂·CF₃CO₂H (理論値%：C 54.53, H 5.21, N 8.77; 実験値%：C 54.72, H 5.03, N 8.64)。

【 0 1 3 4 】

実施例30

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-3-スルホンアミド(II-6)の調製

中間体5(1.0mmol)、インドール-3-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-6 0.22gを得る。収率42.3%。

【 0 1 3 5 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.94-0.99(m, 2H, A-H), 1.18-1.26(m, 3H, A-H), 1.56-1.61(m, 2H, A-H), 1.67-1.72(m, 4H, A-H), 2.70(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.95-2.99(m, 1H, A-H), 3.12-3.15(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.02-7.03(m, 2H, Ar-H), 7.23(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.58(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.61(s, 1H, Ar-H), 7.90(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.06-8.12(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 524[M+H⁺]

【 0 1 3 6 】

実施例31

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノフラン-2-スルホンアミド(II-7)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-シアノフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-7 0.39gを得る。収率78.6%。

【 0 1 3 7 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.95-1.00(m, 2H, A-H), 1.19-1.27(m, 3H, A-H), 1.57-1.62(m, 2H, A-H), 1.67-1.72(m, 4H, A-H), 2.70(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.97-3.01(m, 1H, A-H), 3.12-3.16(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.46(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.24(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.56-7.57(m, 2H, Ar-H), 7.66(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.33-8.35(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 500[M+H⁺]

【 0 1 3 8 】

実施例32

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-クロロフラン-2-スルホンアミド(II-8)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-クロロフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-8 0.27gを得る。収率53.3%。

【 0 1 3 9 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.94-0.99(m, 2H, A-H), 1.18-1.26(m, 3H, A-H), 1.56-1.61(m, 2H, A-H), 1.66-1.71(m, 4H, A-H), 2.69(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.95-2.99(m, 1H, A-H), 3.11-3.15(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.22(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54-7.55(m, 2H, Ar-H), 7.63(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.31-8.33(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 509[M+H⁺]

【 0 1 4 0 】

実施例33

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド(II-9)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-メチルフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-9 0.29gを得る。収率59.6%。

【 0 1 4 1 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.91-0.96(m, 2H, A-H), 1.14-1.22(m, 3H, A-H), 1.53-1.58(m, 2H, A-H), 1.67-1.72(m, 4H, A-H), 2.70(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.95-2.99(m, 1H, A-H), 3.12-3.15(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.22(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54-7.55(m, 2H, Ar-H), 7.63(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.31-8.33(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 521[M+H⁺]

10

20

30

40

50

.58(m, 2H, A-H), 1.63-1.68(m, 4H, A-H), 2.41(s, 3H, A-H), 2.64(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.91-2.95(m, 1H, A-H), 3.07-3.12(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.38-3.42(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.08(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.40-7.41(m, 2H, Ar-H), 7.49(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.17-8.19(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 489[M+H⁺]

【 0 1 4 2 】

実施例34

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-tert-ブチルチオフェン-2-スルホンアミド(II-10)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-tert-ブチルチオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-10 0.18gを得る。収率32.5%。

10

【 0 1 4 3 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.90-0.95(m, 2H, A-H), 1.14-1.22(m, 3H, A-H), 1.47(s, 9H, A-H), 1.53-1.57(m, 2H, A-H), 1.63-1.68(m, 4H, A-H), 2.66(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.91-2.95(m, 1H, A-H), 3.08-3.11(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.38-3.41(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.06(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.38-7.39(m, 2H, Ar-H), 7.47(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.15-8.17(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 547[M+H⁺]

【 0 1 4 4 】

実施例35

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(II-11)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-11 0.23gを得る。収率39.4%。

20

【 0 1 4 5 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.05-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.40(m, 4H, A-H), 1.79-1.86(m, 5H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.99-3.02(m, 1H, A-H), 3.19-3.22(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.32(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.35(s, 1H, Ar-H), 7.44-7.46(m, 2H, Ar-H), 7.65(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.93-7.95(m, 2H, Ar-H), 8.47(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 575[M+H⁺]

30

【 0 1 4 6 】

実施例36

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(II-12)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-12 0.34gを得る。収率60.7%。

【 0 1 4 7 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.10-1.14(m, 2H, A-H), 1.27-1.45(m, 4H, A-H), 1.84-1.91(m, 5H, A-H), 2.46(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.04-3.07(m, 1H, A-H), 3.24-3.27(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.54-3.57(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.37(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.41(s, 1H, Ar-H), 7.51-7.53(m, 2H, Ar-H), 7.70(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.98-8.01(m, 2H, Ar-H), 8.53(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 566[M+H⁺]

40

【 0 1 4 8 】

実施例37

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(II-13)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-13 0.34gを得る。収率60.7%。

50

【 0 1 4 9 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.99-1.03(m, 2H, A-H), 1.16-1.34(m, 4H, A-H), 1.73-1.80(m, 5H, A-H), 2.28(s, 3H, A-H), 2.35(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.93-2.96(m, 1H, A-H), 3.13-3.16(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.46(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.26(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.29(s, 1H, Ar-H), 7.38-7.40(m, 2H, Ar-H), 7.59(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.87-7.89(m, 2H, Ar-H), 8.41(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 555[M+H⁺]

【 0 1 5 0 】

実施例38

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-ニトロ基ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(II-14)の調製 10

中間体5(1.0mmol)、5-ニトロ基ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-14 0.29gを得る。収率49.2%。

【 0 1 5 1 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.14-1.18(m, 2H, A-H), 1.31-1.49(m, 4H, A-H), 1.88-1.95(m, 5H, A-H), 2.50(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.08-3.11(m, 1H, A-H), 3.28-3.31(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.58-3.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.41(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.45(s, 1H, Ar-H), 7.55-7.57(m, 2H, Ar-H), 7.75(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 8.02-8.05(m, 2H, Ar-H), 8.58(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 586[M+H⁺]

20

【 0 1 5 2 】

実施例39

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メトキシルベンゾフラン-2-スルホンアミド(II-15)の調製

中間体5(1.0mmol)、5-メトキシルベンゾフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-15 0.25gを得る。収率44.1%。

【 0 1 5 3 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.00-1.05(m, 2H, A-H), 1.18-1.39(m, 5H, A-H), 1.76-1.84(m, 4H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.90-2.93(m, 1H, A-H), 3.10-3.13(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.43(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76(s, 3H, A-H), 7.20(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.32-7.34(m, 3H, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.84-7.87(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 571[M+H⁺]

30

【 0 1 5 4 】

実施例40

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-スルホンアミド(II-16)及びその塩の調製

中間体11(1.0mmol)、チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-16 0.19gを得る。収率38.7%。

【 0 1 5 5 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.98-1.03(m, 2H, A-H), 1.23-1.31(m, 3H, A-H), 1.61-1.66(m, 2H, A-H), 1.72-1.77(m, 4H, A-H), 2.75(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.00-3.04(m, 1H, A-H), 3.17-3.20(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.47-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.27(t, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.58(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.68-7.71(m, 2H, Ar-H), 7.93(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.12-8.18(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 491[M+H⁺]

化合物II-16臭化水素酸塩の調製

化合物II-16 (0.1mmol)、5%の臭化水素酸(0.1mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.05gの白色固体を得る。収率90.5%。

40

【 0 1 5 6 】

50

元素分析：C₂₃H₃₀N₄O₂S₃·HBr（理論値%：C 48.33，H 5.47，N 9.80；実験値%：C 48.17，H 5.65，N 10.02）。

【 0 1 5 7 】

実施例41

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-3-スルホンアミド(II-17)の調製

中間体11(1.0mmol)、ピロール-3-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-17 0.28gを得る。収率58.5%。

【 0 1 5 8 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.04-1.19(m, 2H, A-H), 1.31-1.38(m, 3H, A-H), 1.66-1.71(m, 2H, A-H), 1.78-1.83(m, 4H, A-H), 2.78(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.06-3.08(m, 1H, A-H), 3.23-3.26(m, 4H, piperazine-CH₂) 3.54-3.57(m, 4H, piperazine-CH₂), 6.20-6.22(d, 1H, J=.4.0Hz, Ar-H), 6.92-6.94(m, 2H, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.66(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.13-8.16(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 474[M+H⁺]

【 0 1 5 9 】

実施例42

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)フラン-2-スルホンアミド(II-18)の調製

中間体11(1.0mmol)、フラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-18 0.31gを得る。収率66.1%。

【 0 1 6 0 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.96-1.01(m, 2H, A-H), 1.20-1.28(m, 3H, A-H), 1.58-1.63(m, 2H, A-H), 1.68-1.73(m, 4H, A-H), 2.71(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.97-3.01(m, 1H, A-H), 3.13-3.17(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.23(t, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.68-7.71(m, 2H, Ar-H), 7.93(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.12-8.18(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 475[M+H⁺]

【 0 1 6 1 】

実施例43

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(II-19)の調製

中間体11(1.0mmol)、ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-19 0.42gを得る。収率80.0%。

【 0 1 6 2 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.05-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.40(m, 4H, A-H), 1.79-1.86(m, 5H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.99-3.02(m, 1H, A-H), 3.19-3.22(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.13(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.24(m, 2H, Ar-H), 7.36-7.37(m, 2H, Ar-H), 7.55-7.57(m, 2H, Ar-H), 7.74(s, 1H, Ar-H), 8.21-8.24(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 541[M+H⁺]

【 0 1 6 3 】

実施例44

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド(II-20)の調製

中間体11(1.0mmol)、ベンゾフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-20 0.32gを得る。収率60.5%。

【 0 1 6 4 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 1.10-1.15(m, 2H, A-H), 1.28-1.49(m, 5H, A-H), 1.86-1.94(m, 4H, A-H), 2.47(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.99-3.02(m, 1H, A-H), 3.20-3.23(m

, 4H, piperazine-CH₂), 3.50-3.53(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.21-7.23(m, 3H, Ar-H), 7.30(s, 1H, Ar-H), 7.41-7.43(m, 2H, Ar-H), 7.61-7.63(m, 1H, Ar-H), 7.88-7.90(m, 1H, Ar-H), 8.32-8.33(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 525[M+H⁺]

【 0 1 6 5 】

実施例45

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1H-インドール-3-スルホンアミド(II-21)の調製

中間体11(1.0mmol)、インドール-3-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-21 0.26gを得る。収率50.0%。

10

【 0 1 6 6 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.99-1.04(m, 2H, A-H), 1.23-1.31(m, 3H, A-H), 1.61-1.66(m, 2H, A-H), 1.72-1.77(m, 4H, A-H), 2.75(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.02-3.06(m, 1H, A-H), 3.17-3.20(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.47-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.07-7.08(m, 2H, Ar-H), 7.28(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.59(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.63(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.66(s, 1H, Ar-H), 7.95(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.12-8.17(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 524[M+H⁺]

【 0 1 6 7 】

実施例46

20

cis-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド(II-22)の調製

中間体11(1.0mmol)、5-メチルフラン-2-スルホニルクロリド(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物II-22 0.33gを得る。収率67.8%。

【 0 1 6 8 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.97-1.02(m, 2H, A-H), 1.20-1.28(m, 3H, A-H), 1.59-1.64(m, 2H, A-H), 1.69-1.74(m, 4H, A-H), 2.47(s, 3H, A-H), 2.70(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.97-3.01(m, 1H, A-H), 3.13-3.18(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.44-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.14(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.46-7.47(m, 2H, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.22-8.24(m, 2H, Ar-H).

30

ESI-MS: 489[M+H⁺]

【 0 1 6 9 】

実施例47

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸メチル(III-1)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸メチル(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-1 0.36gを得る。収率88.7%。

【 0 1 7 0 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.93-1.02(m, 2H, A-H), 1.20-1.31(m, 3H, A-H), 1.40-1.41(m, 2H, A-H), 1.73-1.81(m, 4H, A-H), 2.53(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.62-2.65(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.17-3.22(m, 1H, A-H), 3.46-3.49(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.77(s, 3H, A-H), 7.46(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.59(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.09-8.11(m, 2H, Ar-H).

40

ESI-MS: 403[M+H⁺]

【 0 1 7 1 】

実施例48

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸エチル(III-2)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸エチル(1.1mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-2 0.38gを得る。収率91.0%。

50

【 0 1 7 2 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.92-1.01(m, 2H, A-H), 1.15(t, 3H, J=8.0Hz, A-H), 1.19-1.30(m, 3H, A-H), 1.39-1.40(m, 2H, A-H), 1.72-1.80(m, 4H, A-H), 2.51(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.60-2.63(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.16-3.21(m, 1H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.96(q, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.44(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.06-8.08(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 417[M+H⁺]

【 0 1 7 3 】

実施例49

trans-N-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸イソブチル(III-3)の調製 10

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸イソブチル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-3 0.40gを得る。収率90.7%。

【 0 1 7 4 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.89(d, 6H, J=8.0Hz, A-H), 0.91-1.00(m, 2H, A-H), 1.18-1.29(m, 3H, A-H), 1.37-1.39(m, 3H, A-H), 1.70-1.78(m, 4H, A-H), 2.50(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.58-2.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.14-3.19(m, 1H, A-H), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.92(d, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.41(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.05(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 445[M+H⁺]

20

【 0 1 7 5 】

実施例50

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸シクロプロピル(III-4)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸プロピル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-4 0.35gを得る。収率81.4%。

【 0 1 7 6 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.61-0.65(m, 2H, A-H), 0.80-0.84(m, 2H, A-H), 0.93-1.04(m, 2H, A-H), 1.21-1.32(m, 3H, A-H), 1.39-1.41(m, 2H, A-H), 1.74-1.82(m, 4H, A-H), 2.52(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.62-2.65(m, 4H, piperazine-CH₂), 2.75-2.77(m, 1H, A-H), 3.17-3.22(m, 1H, A-H), 3.46-3.49(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.45(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.58(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.07-8.10(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 429[M+H⁺]

30

【 0 1 7 7 】

実施例51

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸シクロヘキシル(III-5)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸シクロヘキシル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-5 0.35gを得る。収率73.6%。

【 0 1 7 8 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.89-0.98(m, 2H, A-H), 1.16-1.27(m, 8H, A-H), 1.36-1.37(m, 5H, A-H), 1.69-1.77(m, 7H, A-H), 2.48(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.57-2.60(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.13-3.18(m, 1H, A-H), 3.41-3.44(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.93(m, 1H, A-H), 7.41(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.02-8.04(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 471[M+H⁺]

40

【 0 1 7 9 】

実施例52

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸フェニル(III-6)の調製 50

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸フェニル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-6 0.37gを得る。収率80.7%。

【0180】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.93-1.01(m, 2H, A-H), 1.14-1.23(m, 3H, A-H), 1.30-1.32(m, 2H, A-H), 1.72-1.81(m, 4H, A-H), 2.40(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.54-2.58(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.21-3.27(m, 1H, A-H), 3.68-3.72(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.24-7.33(m, 5H, Ar-H), 7.41(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.04-8.10(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 465[M+H⁺]

【0181】

実施例53

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-3-メトキシフェニル(III-7)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸-3-メトキシフェニル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-7 0.31gを得る。収率61.9%。

【0182】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.92-1.00(m, 2H, A-H), 1.13-1.22(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.71-1.80(m, 4H, A-H), 2.39(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.52-2.56(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.20-3.26(m, 1H, A-H), 3.66-3.70(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.92(s, 3H, A-H), 7.02-7.10(m, 4H, Ar-H), 7.39(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.52(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.01-8.07(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 495[M+H⁺]

【0183】

実施例54

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-2-メチルフェニル(III-8)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸-2-メチルフェニル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-8 0.35gを得る。収率73.1%。

【0184】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.90-0.98(m, 2H, A-H), 1.11-1.20(m, 3H, A-H), 1.27-1.29(m, 2H, A-H), 1.69-1.78(m, 4H, A-H), 2.10(s, 3H, A-H), 2.39(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.51-2.55(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.18-3.24(m, 1H, A-H), 3.65-3.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.22-7.30(m, 4H, Ar-H), 7.40(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.53(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.09(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 479[M+H⁺]

【0185】

実施例55

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-4-クロロフェニル(III-9)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸-4-クロロフェニル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-9 0.38gを得る。収率76.4%。

【0186】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.98-1.06(m, 2H, A-H), 1.19-1.28(m, 3H, A-H), 1.35-1.37(m, 2H, A-H), 1.77-1.86(m, 4H, A-H), 2.45(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.63(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.26-3.32(m, 1H, A-H), 3.73-3.77(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.34-7.41(m, 4H, Ar-H), 7.49(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.62(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.12-8.18(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 499[M+H⁺]

【0187】

実施例56

10

20

30

40

50

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸-4-ニトロフェニル(III-10)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸-4-ニトロフェニルエステル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-10 0.43gを得る。収率85.1%。

【0188】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 1.02-1.10(m, 2H, A-H), 1.23-1.32(m, 3H, A-H), 1.40-1.42(m, 2H, A-H), 1.82-1.91(m, 4H, A-H), 2.48(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.64-2.68(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.31-3.37(m, 1H, A-H), 3.78-3.82(m, 4H, piperazine- CH_2), 7.44(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.57(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.69(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.19(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.23-8.28(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 510[M+H⁺]

【0189】

実施例57

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(III-11)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸ベンジル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-11 0.39gを得る。収率82.4%。

【0190】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.94-1.02(m, 2H, A-H), 1.15-1.24(m, 3H, A-H), 1.31-1.33(m, 2H, A-H), 1.73-1.82(m, 4H, A-H), 2.41(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.55-2.59(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.22-3.28(m, 1H, A-H), 3.69-3.73(m, 4H, piperazine- CH_2), 5.00(s, 2H, A-H), 7.30-7.39(m, 5H, Ar-H), 7.45(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.58(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.07-8.13(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 479[M+H⁺]

【0191】

実施例58

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンゾフラン-2-メチル(III-12)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸ベンゾフラン-2-メチル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-12 0.25gを得る。収率47.8%。

【0192】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 1.05-1.13(m, 2H, A-H), 1.26-1.35(m, 3H, A-H), 1.42-1.44(m, 2H, A-H), 1.83-1.92(m, 4H, A-H), 2.51(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.66-2.70(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.33-3.39(m, 1H, A-H), 3.80-3.84(m, 4H, piperazine- CH_2), 5.03(s, 2H, A-H), 7.22-7.24(m, 3H, Ar-H), 7.31(s, 1H, Ar-H), 7.42-7.46(m, 2H, Ar-H), 7.62-7.64(m, 1H, Ar-H), 7.88-7.90(m, 1H, Ar-H), 8.31-8.34(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 519[M+H⁺]

【0193】

実施例59

trans-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸チオフェン-2-メチル(III-13)の調製

中間体5(1.0mmol)、クロロギ酸チオフェン-2-メチル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-13 0.29gを得る。収率59.3%。

【0194】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d^6 , : ppm): 0.98-1.06(m, 2H, A-H), 1.22-1.31(m, 3H, A-H), 1.38-1.40(m, 2H, A-H), 1.81-1.90(m, 4H, A-H), 2.49(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.63-2.67(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.30-3.36(m, 1H, A-H), 3.77-3.81(m, 4H, piperazine- CH_2), 5.13(s, 2H, A-H), 7.45(d \times d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 4.0Hz, Ar-H), 7.51(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.63(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.78(d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.11-8.14(m, 2H, Ar-H), 8.29(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H).

10

20

30

40

50

ESI-MS: 485[M+H⁺]

【0195】

実施例60

cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸メチル(III-14)の調製

中間体11(1.0mmol)、クロロギ酸メチル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-14 0.33gを得る。収率81.3%。

【0196】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.97-1.06(m, 2H, A-H), 1.24-1.35(m, 3H, A-H), 1.44-1.45(m, 2H, A-H), 1.77-1.85(m, 4H, A-H), 2.57(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.66-2.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.21-3.26(m, 1H, A-H), 3.50-3.53(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.81(s, 3H, A-H), 7.50(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.63(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.13-8.15(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 403[M+H⁺]

【0197】

実施例61

cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸エチル(III-15)の調製

中間体11(1.0mmol)、クロロギ酸エチル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-15 0.36gを得る。収率86.2%。

【0198】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.95-1.04(m, 2H, A-H), 1.18(t, 3H, J=8.0Hz, A-H), 1.22-1.33(m, 3H, A-H), 1.42-1.43(m, 2H, A-H), 1.75-1.83(m, 4H, A-H), 2.54(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.66(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.19-3.24(m, 1H, A-H), 3.47-3.450(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.99(q, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.47(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.60(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.09-8.11(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 417[M+H⁺]

【0199】

実施例62

cis-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(III-16)の調製

中間体11(1.0mmol)、クロロギ酸ベンジル(1.2mmol)を原料とし、化合物I-1の調製方法で目標化合物III-16 0.32gを得る。収率67.6%。

【0200】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.97-1.05(m, 2H, A-H), 1.18-1.27(m, 3H, A-H), 1.34-1.36(m, 2H, A-H), 1.76-1.85(m, 4H, A-H), 2.44(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.58-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.25-3.31(m, 1H, A-H), 3.72-3.76(m, 4H, piperazine-CH₂), 5.04(s, 2H, A-H), 7.34-7.43(m, 5H, Ar-H), 7.49(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.62(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.11-8.17(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 479[M+H⁺]

【0201】

実施例63

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-フェニル尿素(IV-1)及びその塩の調製

トリホスゲン(0.48mmol)とジクロロメタン(10mL)を50mLの三口フラスコに入れ、-10~-5 まで氷浴冷却し、化合物5(0.44mmol)、トリエチルアミン(1mL)のジクロロメタン溶液(10mL)をゆっくりと滴下し、添加終了して、-10~-5 に温度制御し、2h撹拌する。アニリン(0.88mmol)、イソプロパノール(5mL)を50mLの三口フラスコに入れ、反応液が-10~-0 になるまで氷浴冷却し、前記反応液を体系にゆっくりと滴下し、添加終了して、-10~-5 に温度制御し、2h撹拌し、室温で12h反応する。体系を順に塩化アンモニウム水溶

10

20

30

40

50

液(10mL×2)、水(10mL×1)、飽和食塩水(10mL×2)で洗浄し、蒸発乾燥し、残留物を95%のエタノールで再結晶し、0.16gの白色固体IV-1を得る。収率80.4%。

【0202】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.96-1.13(m, 3H, A-H), 1.26-1.28(m, 2H, A-H), 1.39-1.40(m, 2H, A-H), 1.75-1.87(m, 4H, A-H), 2.40(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.61-2.64(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.34-3.36(m, 1H, A-H), 3.46-3.49(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.23-7.25(m, 1H, Ar-H), 7.35(d×d, 2H, J=8.4Hz, J=8.0Hz, Ar-H), 7.40(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H)7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.61(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.07-8.11(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 464[M+H⁺]

10

化合物IV-1臭化水素酸塩の調製

化合物IV-1 (0.1mmol)、5%の臭化水素酸(0.1mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.04gの白色固体を得る。収率79.2%。

【0203】

元素分析: C₂₆H₃₃N₅OS·HBr (理論値%: C 57.35, H 6.29, N 12.86; 実験値%: C 57.21, H 6.14, N 12.98)。

【0204】

化合物IV-1メシレート調製の調製

化合物IV-1 (0.1mmol)、メチルスルホン酸(0.1mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.05gの白色固体を得る。収率81.8%。

20

【0205】

元素分析: C₂₆H₃₃N₅OS·CH₄O₃S (理論値%: C 57.35, H 6.29, N 12.86; 実験値%: C 57.21, H 6.14, N 12.98)。

【0206】

化合物IV-1 p-トルエンスルホン酸塩三水和物の調製

化合物IV-1 (1.0mmol)、p-トルエンスルホン酸(1.0mmol)、水(2mL)、メタノール(20mL)を50mLの一口フラスコに入れ、室温で1.5h攪拌し、反応液を清澄にする。反応液を蒸発乾燥し、油状物を得る。10mLのイソプロパノールを加えて5h攪拌し、白色固体を析出し、濾過し、濾過ケーキを乾燥し、95%のエタノールで再結晶し、0.47gの白色固体を得る。収率68.1%。

30

【0207】

元素分析: C₂₆H₃₃N₅OS·C₇H₈O₃S·3H₂O (理論値%: C 57.45, H 6.87, N 10.15; 実験値%: C 57.68, H 6.61, N 10.34)。

【0208】

実施例64

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-フェネチル尿素(IV-2)の調製

中間体5(1.0mmol)、フェネチルアミン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-2 0.41gを得る。収率83.8%。

【0209】

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.92-1.09(m, 3H, A-H), 1.22-1.24(m, 2H, A-H), 1.36-1.37(m, 2H, A-H), 1.71-1.84(m, 4H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.44(t, 2H, J=8.0Hz, A-H), 2.57-2.60(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.30-3.32(m, 1H, A-H), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.86(t, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.19-7.25(m, 3H, Ar-H), 7.27-7.31(m, 2H, Ar-H)7.40(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.53(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.01-8.04(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 492[M+H⁺]

【0210】

実施例65

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シク

50

ロヘキシル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素(IV-3)の調製

中間体5(1.0mmol)、3-アミノピリジン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-3 0.27gを得る。収率58.1%。

【0211】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.98-1.15(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.42-1.43(m, 2H, A-H), 1.78-1.90(m, 4H, A-H), 2.42(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.63-2.66(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.36-3.38(m, 1H, A-H), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine- CH_2), 7.32(d x d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.53(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.67(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.92-7.94(m, 2H, Ar-H), 8.16-8.20(m, 2H, Ar-H), 8.82(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 465[M+H⁺]

【0212】

実施例66

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(フラン-2-イル)尿素(IV-4)及びその塩の調製

中間体5(1.0mmol)、2-アミノフラン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-4 0.39gを得る。収率85.4%。

【0213】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.92-1.15(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.42-1.43(m, 2H, A-H), 1.78-1.90(m, 4H, A-H), 2.43(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.64-2.67(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.37-3.39(m, 1H, A-H), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine- CH_2), 6.62(d x d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 4.0Hz , Ar-H), 7.09(d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.50(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.62(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 8.07-8.12(m, 2H, Ar-H), 8.23(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H).

ESI-MS: 454[M+H⁺]

化合物IV-4臭化水素酸塩の調製

化合物IV-4 (0.1mmol)、5%の臭化水素酸(0.1mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.03gの白色固体を得る。収率62.7%。

【0214】

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HBr}$ (理論値%: C 53.93, H 6.03, N 13.10; 実験値%: C 53.78, H 6.26, N 12.95)。

【0215】

実施例67

trans-1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)尿素(IV-5)の調製

中間体5(1.0mmol)、2-アミノベンゾ[b]チオフェン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-5 0.26gを得る。収率49.6%。

【0216】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.93-1.16(m, 3H, A-H), 1.28-1.30(m, 2H, A-H), 1.41-1.42(m, 2H, A-H), 1.77-1.89(m, 4H, A-H), 2.44(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, N- CH_2), 2.63-2.66(m, 4H, piperazine- CH_2), 3.36-3.38(m, 1H, A-H), 3.48-3.51(m, 4H, piperazine- CH_2), 6.67(s, 1H, Ar-H), 7.13(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.25(m, 2H, Ar-H), 7.36-7.37(m, 2H, Ar-H), 7.56-7.58(m, 2H, Ar-H), 8.20-8.23(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 520 [M+H⁺]

【0217】

実施例68

trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1-メチル-1-フェニル尿素(IV-6)の調製

中間体5(1.0mmol)、N-メチルアニリン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-6 0.26gを得る。収率49.6%。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 8 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.95-1.12(m, 3H, A-H), 1.25-1.27(m, 2H, A-H), 1.38-1.39(m, 2H, A-H), 1.74-1.86(m, 4H, A-H), 2.39(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.60-2.63(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.33-3.35(m, 1H, A-H), 3.98(s, 3H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.21-7.23(m, 1H, Ar-H), 7.32(d × d, 2H, J=8.4Hz, J=8.0Hz, Ar-H), 7.38(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H)7.47(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.60(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.06-8.10(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 478 [M+H⁺]

【 0 2 1 9 】

実施例69

trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1-ブチル-1-フェニル尿素(IV-7)の調製

中間体5(1.0mmol)、N-ブチルアニリン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-7 0.27gを得る。収率52.4%。

【 0 2 2 0 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.89(t, 3H, J=8.0Hz, A-H), 0.94-1.12(m, 5H, A-H), 1.24-1.27(m, 2H, A-H), 1.41-1.43(m, 4H, A-H), 1.73-1.85(m, 4H, A-H), 2.38(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.32-3.34(m, 1H, A-H), 3.44-3.46(m, 4H, piperazine-CH₂), 4.01(t, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.18-7.20(m, 1H, Ar-H), 7.30(d × d, 2H, J=8.4Hz, J=8.0Hz, Ar-H), 7.36(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H)7.44(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.7(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 520 [M+H⁺]

【 0 2 2 1 】

実施例70

trans-3-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-1-メチル-1-(チオフェン-2-イル)尿素(IV-8)の調製

中間体5(1.0mmol)、N-メチルチオフェン-2-アミン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-8 0.29gを得る。収率60.7%。

【 0 2 2 2 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.91-1.14(m, 3H, A-H), 1.28-1.30(m, 2H, A-H), 1.41-1.42(m, 2H, A-H), 1.77-1.89(m, 4H, A-H), 2.42(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.66(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.12(s, 3H, A-H), 3.35-3.37(m, 1H, A-H), 3.47-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 6.60(d × d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.07(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.61(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.05-8.10(m, 2H, Ar-H), 8.23(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 484 [M+H⁺]

【 0 2 2 3 】

実施例71

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(3-メトキシフェニル)尿素(IV-9)の調製

中間体5(1.0mmol)、3-メトキシフェニルアニリン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-9 0.35gを得る。収率71.8%。

【 0 2 2 4 】

^1H NMR(DMSO- d^6 , : ppm): 0.94-1.11(m, 3H, A-H), 1.23-1.25(m, 2H, A-H), 1.36-1.37(m, 2H, A-H), 1.72-1.84(m, 4H, A-H), 2.36(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.32-3.34(m, 1H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76(s, 3H, A-H), 6.98-7.07(m, 4H, Ar-H), 7.35(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.09(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 494[M+H⁺]

【 0 2 2 5 】

10

20

30

40

50

実施例72

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(3-ニトロフェニル)尿素(IV-10)及びその塩の調製

中間体5(1.0mmol)、3-ニトロ基アニリン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-10 0.20gを得る。収率39.6%。

【0226】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 1.01-1.18(m, 3H, A-H), 1.31-1.33(m, 2H, A-H), 1.44-1.45(m, 2H, A-H), 1.80-1.92(m, 4H, A-H), 2.45(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.66-2.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.42(m, 1H, A-H), 3.51-3.54(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.41(m, 2H, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.68-7.70(m, 2H, A-H), 8.14-8.20(m, 2H, Ar-H), 8.42(s, 1H, Ar-H).

10

ESI-MS: 509[M+H⁺]

化合物IV-10臭化水素酸塩の調製

化合物IV-410(0.1mmol)、5%のトリフルオロ酢酸(0.1mmol)を原料とし、1-1塩酸塩の調製方法で0.05gの白色固体を得る。収率79.2%。

【0227】

元素分析: C₂₆H₃₂N₆O₃S·CF₃CO₂H (理論値%: C 54.01, H 5.34, N 13.50; 実験値%: C 54.27, H 5.09, N 13.36)。

【0228】

実施例73

20

trans-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-ベンジル尿素(IV-11)の調製

中間体5(0.44mmol)、ベンジルアミン(0.88mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-11 0.18gを得る。収率87.0%。

【0229】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 0.94-1.11(m, 3H, A-H), 1.24-1.26(m, 2H, A-H), 1.38-1.39(m, 2H, A-H), 1.73-1.85(m, 4H, A-H), 2.38(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.32-3.34(m, 1H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 4.20(s, 2H, A-H), 7.21-7.27(m, 3H, Ar-H), 7.30-7.34(m, 2H, Ar-H)7.44(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.04-8.07(m, 2H, Ar-H).

30

ESI-MS: 478[M+H⁺]

【0230】

実施例74

cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-フェニル尿素(IV-12)の調製

中間体11(1.0mmol)、アニリン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-12 0.34gを得る。収率82.6%。

【0231】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , : ppm): 1.02-1.19(m, 3H, A-H), 1.32-1.34(m, 2H, A-H), 1.45-1.46(m, 2H, A-H), 1.81-1.93(m, 4H, A-H), 2.46(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.67-2.70(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.42(m, 1H, A-H), 3.52-3.55(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.29-7.31(m, 1H, Ar-H), 7.41(d × d, 2H, J=8.4Hz, J=8.0Hz, Ar-H), 7.46(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H)7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.67(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.14-8.18(m, 2H, Ar-H).

40

ESI-MS: 464[M+H⁺]

【0232】

実施例75

cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-ベンジル尿素(IV-13)の調製

中間体11(1.0mmol)、ベンジルアミン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目

50

標化合物IV-13 0.38gを得る。収率80.5%。

【 0 2 3 3 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.99-1.16(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.43-1.44(m, 2H, A-H), 1.78-1.90(m, 4H, A-H), 2.43(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.64-2.67(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.37-3.39(m, 1H, A-H), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 4.23(s, 2H, A-H), 7.26-7.32(m, 3H, Ar-H), 7.34-7.38(m, 2H, Ar-H)7.49(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.62(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.09-8.12(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 478[M+H⁺]

【 0 2 3 4 】

実施例76

cis-1-(4-(2-(4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキシル)-3-(フラン-2-イル)尿素(IV-14)及びその塩の調製

中間体11(1.0mmol)、2-アミノフラン(2.0mmol)を原料とし、化合物IV-1の調製方法で目標化合物IV-14 0.37gを得る。収率81.3%。

【 0 2 3 5 】

¹H NMR(DMSO-d⁶, : ppm): 0.96-1.19(m, 3H, A-H), 1.33-1.35(m, 2H, A-H), 1.46-1.47(m, 2H, A-H), 1.82-1.94(m, 4H, A-H), 2.47(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.68-2.71(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.41-3.43(m, 1H, A-H), 3.53-3.56(m, 4H, piperazine-CH₂), 6.65(d x d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.13(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.67(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.11-8.16(m, 2H, Ar-H), 8.27(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 454[M+H⁺]

化合物VI-14硫酸塩の調製

化合物VI-14 (0.5mmol)、5%の硫酸(0.25mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.15gの白色固体を得る。収率60.3%。

【 0 2 3 6 】

元素分析: C₂₄H₃₁N₅O₂S · 1/2H₂SO₄ (理論値%: C 57.35, H 6.42, N 13.93; 実験値%: C 57.16, H 6.58, N 13.67)。

【 0 2 3 7 】

化合物VI-14メシレートの調製

化合物VI-14 (1.0mmol)、メチルスルホン酸(1.0mmol)を原料とし、I-1塩酸塩の調製方法で0.43gの白色固体を得る。収率78.1%。

【 0 2 3 8 】

元素分析: C₂₄H₃₁N₅O₂S · CH₄O₃S (理論値%: C 54.62, H 6.42, N 12.74; 実験値%: C 54.83, H 6.31, N 12.93)。

【 0 2 3 9 】

実施例77

1、錠剤: 本発明の化合物	10mg
蔗糖	150mg
コーンスターチ	37mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

調製方法: 活性成分を蔗糖、コーンスターチと混合し、水を加えて湿らせ、均一に攪拌し、乾燥し、粉碎して篩い分けし、ステアリン酸マグネシウムを加えて、均一に混合し、打錠する。各錠の重さ200mg、活性成分の含量は10mg。

【 0 2 4 0 】

実施例78

2、注射剤: 本発明の化合物	5mg
注射用水	95mg

調製方法: 活性成分を注射用水に溶解し、均一に混合し、濾過し、得られた溶液を無菌条件でアンプル瓶に分注し、各瓶10mg、活性成分の含量は0.5mg/瓶。

10

20

30

40

50

【0241】

実施例79

ドーパミンD₂受容体結合実験

1、実験材料：

(1) D₂受容体細胞トランスフェクション：

本実験では、リン酸カルシウムトランスフェクション法を用いて、D₂受容体タンパク質遺伝子を含むプラスミドベクターでHEK293細胞をトランスフェクションし、トランスフェクションされた細胞から、G418を含む培養液での培養、細胞単クローンの選出、及び放射性リガンド結合実験により、最終的にD₂受容体タンパク質を安定的に発現できる安定細胞株を得る。

10

(2) 受容体結合実験材料：

同位体リガンド [³H]Spiperone(113.0Ci/mmol)、Sigma社から購入、(+)-spiperone、RBI社から購入、GF/Bガラス繊維濾紙、Whatman社から購入、Tris、輸入サブパッケージ、PPO、POPOPは上海試剤第一工場から購入、脂溶性シンチレーションカクテルである。Beckman LS-6500型多機能液体シンチレーションカウンター。

【0242】

2、実験方法：

(1) 細胞：

以上の各種遺伝子を含む組換えウイルスでそれぞれHEK-293細胞を感染し、48-72時間後受容体タンパク質は膜上で大量に発現し、細胞を1000rpmで5min遠心した後、培養液を除き、細胞体を収穫し、-20℃の冷蔵庫内に保存して備える。実験時にはTris-HCl反応緩衝液(pH=7.5)で再懸濁する。

20

(2) 受容体競合結合実験：

被検化合物20μLと放射性リガンド20μL及び160μLの受容体タンパク質を反応試験管に入れ、被検化合物及び陽性対照終濃度をともに10μmol/Lとし、30℃の水浴で50minインキュベーションした後、直ちに氷浴へ移し、その反応を終了させる。Millipore細胞サンプル収穫器において、GF/Cガラス繊維濾紙で素早く吸引濾過し、溶離液(50mMTris-HCl, pH7.5) 3mL×3回を用い、マイクロウェーブで5~6min乾燥し、濾紙を0.5mLの遠心管に移し入れ、500μLの脂溶性シンチレーションカクテルを入れる。30min以上遮光静置し、放射性強度を計数測定する。以下の公式により各化合物の同位体リガンド結合に対する抑制率を計算する：

30

抑制率(%) = (総結合管CPM - 化合物CPM) / (総結合管CPM - 非特異的結合管CPM) × 100%。

【0243】

化合物の毎回の実験で二つの重複管を使用し、二回単独実験を行う。

【0244】

抑制率が95%よりも高い化合物は一連の濃度の受容体結合実験を行い、半数阻害濃度(IC₅₀、 [³H]-SpiperoneとD₂受容体の結合を50%阻害するのに必要な化合物濃度)を確定する。各濃度とも二つの重複管を測定し、各化合物は二回個別実験を行う。

【0245】

Ki = IC₅₀ / (1 + [L] / K_D) (Ki : 薬と受容体の親和力、L : 放射性リガンド濃度、K_D : 放射性リガンドと受容体の親和力値)

40

D₂受容体結合実験結果は表1のとおり。

【0246】

【表 2】

表 1 化合物の D₂ 受容体に対する親和力(Ki: nmol)

番号	Ki 値	番号	Ki 値	番号	Ki 値
I-1	2.90	II-3	1.98	III-7	1.93
I-2	0.19	II-4	1.69	III-8	2.07
I-3	0.21	II-5	0.58	III-9	4.33
I-4	0.43	II-6	3.62	III-10	12.41
I-5	0.32	II-7	8.54	III-11	1.60
I-6	1.81	II-8	10.75	III-12	5.73
I-7	4.65	II-9	7.38	III-13	2.54
I-8	18.71	II-10	17.12	III-14	2.26
I-9	2.57	II-11	9.76	III-15	1.97
I-10	5.04	II-12	8.82	III-16	0.98
I-11	4.81	II-13	4.50	IV-1	1.06
I-12	3.15	II-14	6.49	IV-2	9.15
I-13	1.78	II-15	3.03	IV-3	0.88
I-14	9.43	II-16	1.75	IV-4	0.80
I-15	21.34	II-17	2.94	IV-5	6.77
I-16	1.05	II-18	1.22	IV-6	1.45
I-17	0.27	II-19	1.78	IV-7	14.82
I-18	0.23	II-20	6.40	IV-8	0.92
I-19	0.82	II-21	1.01	IV-9	3.01
I-20	1.20	II-22	2.09	IV-10	3.64
I-21	2.96	III-1	1.18	IV-11	1.40
I-22	1.90	III-2	0.71	IV-12	1.86
I-23	1.73	III-3	8.67	IV-13	1.02
I-24	10.75	III-4	3.26	IV-14	2.07
II-1	0.43	III-5	11.84		
II-2	3.07	III-6	3.19		

【 0 2 4 7 】

実験結果：I-1等の化合物はドーパミンD₂受容体に対して強い又は中強度の親和力を有することがわかった。

【 0 2 4 8 】

実施例80

ドーパミンD₃受容体結合実験

実験方法はJournal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2010, 333(1): 328を参照して行う。 [³H]methyl-spiperone (0.3nM)をリガンドとし、(+)-ブタクラモール(10 μM)で非特異性結合を測定し、ヒト組換えD₃受容体(CHO細胞中に発現)で結合測定を行う。

D₃受容体親和力実験結果は表2参照。

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

【表3】

表2 化合物の D₃ 受容体に対する親和力(Ki: nmol)

番号	Ki 値	番号	Ki 値	番号	Ki 値
I-1	0.13	II-3	0.062	III-7	1.05
I-2	0.056	II-4	1.03	III-8	8.49
I-3	0.31	II-5	0.085	III-9	11.58
I-4	0.029	II-6	2.76	III-10	7.12
I-5	0.078	II-7	8.19	III-11	0.061
I-6	0.035	II-8	4.51	III-12	6.53
I-7	3.21	II-9	1.73	III-13	0.95
I-8	2.78	II-10	7.09	III-14	0.087
I-9	1.43	II-11	3.60	III-15	0.46
I-10	6.98	II-12	1.99	III-16	1.03
I-11	0.37	II-13	0.85	IV-1	1.42
I-12	1.02	II-14	9.37	IV-2	3.81
I-13	1.42	II-15	2.18	IV-3	0.068
I-14	2.86	II-16	0.23	IV-4	1.04
I-15	4.03	II-17	0.093	IV-5	10.02
I-16	1.87	II-18	5.37	IV-6	0.13
I-17	0.10	II-19	1.70	IV-7	8.22
I-18	0.18	II-20	2.01	IV-8	5.80
I-19	0.25	II-21	0.92	IV-9	2.71
I-20	0.19	II-22	1.44	IV-10	4.15
I-21	0.84	III-1	0.10	IV-11	0.18
I-22	0.071	III-2	0.058	IV-12	2.05
I-23	1.04	III-3	0.093	IV-13	0.67
I-24	3.80	III-4	1.81	IV-14	2.30
II-1	0.043	III-5	4.30		
II-2	0.57	III-6	0.74		

【0250】

結果：I-1等の化合物はD₃受容体に対して強い親和力を有し、陽性対照RGH-188に相当し、実施例79の結果を合わせ、本系列化合物はD₃/D₂受容体に対しても良好な選択性を有することがわかった。

【0251】

実施例81

5-HT_{1A}受容体結合実験

1、実験材料：

5-HT_{1A}受容体同位体リガンド [³H].8-OH-DPAT(PE社から購入)、(+)-5-hydroxytryptamine(Sigma社から購入)、GF/Bガラス繊維濾紙(Whatman社から購入)、脂溶性シンチレーションカクテル：PPO、POPOP(上海試剤第一工場から購入)、トルエン(国薬集団化学試剤有限公司から購入)、Tris、輸入サブパッケージ。

【0252】

細胞：遺伝子組換え5-HT_{1A}受容体安定発現HEK-293細胞をDMEM+10%血清の細胞培養液で3

10

20

30

40

50

-5日培養した後、PBSで細胞を収穫し、細胞を-4度で3000回転で10分遠心した後、上澄み液を除き、細胞体を収穫し、-80度の冷蔵庫に保存する。実験時にはD₁ Binding Buffer(pH7.4)で再懸濁する。

【 0 2 5 3 】

2、実験方法：

各化合物10 μ mol/L濃度の [³H] 8-OH-DPATと5-HT_{1A}受容体結合に対する競合抑制率をスクリーニング測定する；

抑制率が95%よりも高い化合物は一連の濃度の受容体結合実験を行い、半数阻害濃度 (IC₅₀、50%の [³H] 8-OH-DPATと5-HT_{1A}受容体の結合を50%阻害するのに必要な化合物濃度) を測定する。各濃度とも二つの重複管を測定し、各化合物は二回個別実験を行う。

10

【 0 2 5 4 】

総結合管	[³ H].8-OH-DPAT	20 μ L
	D ₁ Binding Buffer	20 μ L
	細胞	160 μ L
非特異管	[³ H].8-OH-DPAT	20 μ L
	5-HT(10 ⁻⁴)	20 μ L
	細胞	160 μ L
被検物管	[³ H].8-OH-DPAT	20 μ L
	被検物	20 μ L
	細胞	160 μ L

20

以上の反応管を均一混合した後、30度の水浴に移し(1時間)、取り出して直ちに氷浴の中に置き、Harvestで吸引濾過し(氷冷のTris溶離液で5回吸引)、フィルター膜を中火で8分乾燥し、0.5mLの遠心管に移し入れ、シンチレーションカクテルを加え、30分静置した後、データを測定する。

【 0 2 5 5 】

$$I\% = (\text{総結合CPM} - \text{被検物CPM}) / (\text{総結合CPM} - \text{非特異CPM}) \times 100\%$$

K_i = IC₅₀ / (1 + [L] / K_D) (K_i : 薬物と受容体の親和力、L : 放射性リガンド濃度、K_D : 放射性リガンドと受容体の親和力値)

5-HT_{1A}受容体結合実験結果は表3のとおり。

【 0 2 5 6 】

30

【表4】

表3 化合物の 5-HT_{1A} 受容体に対する親和力(Ki: nmol)

番号	Ki 値	番号	Ki 値	番号	Ki 値
I-1	1.30	II-3	2.87	III-7	2.10
I-2	1.10	II-4	5.79	III-8	3.93
I-3	0.52	II-5	10.64	III-9	5.12
I-4	7.60	II-6	17.15	III-10	9.30
I-5	8.96	II-7	6.08	III-11	0.79
I-6	3.54	II-8	3.96	III-12	2.63
I-7	4.01	II-9	2.10	III-13	1.76
I-8	10.23	II-10	7.09	III-14	2.55
I-9	1.78	II-11	18.37	III-15	0.97
I-10	5.19	II-12	1.99	III-16	2.14
I-11	2.84	II-13	8.66	IV-1	3.65
I-12	3.62	II-14	12.75	IV-2	8.03
I-13	4.07	II-15	7.19	IV-3	1.79
I-14	9.02	II-16	4.48	IV-4	2.64
I-15	8.45	II-17	6.71	IV-5	14.81
I-16	6.20	II-18	2.54	IV-6	4.60
I-17	0.98	II-19	7.03	IV-7	10.79
I-18	7.55	II-20	5.19	IV-8	3.92
I-19	1.37	II-21	8.50	IV-9	2.88
I-20	3.06	II-22	2.02	IV-10	9.07
I-21	3.78	III-1	1.14	IV-11	5.30
I-22	6.95	III-2	0.20	IV-12	5.14
I-23	5.48	III-3	4.72	IV-13	4.83
I-24	10.11	III-4	3.95	IV-14	6.09
II-1	3.30	III-5	1.69		
II-2	7.58	III-6	0.58		

【0257】

実験の結果、I-1等の化合物は5-HT_{1A}受容体に対していずれも強い親和力を有し、RGH-188に相当することがわかった。

【0258】

実施例82

5-HT_{2A}受容体結合実験

1、実験材料

(1) 5-HT_{2A}細胞トランスフェクション：

本実験では、リン酸カルシウムトランスフェクション法を用いて、5-HT_{2A}受容体タンパク質遺伝子を含むプラスミドベクターでHEK293細胞をトランスフェクションし、トランスフェクションされた細胞から、G418を含む培養液による培養、細胞単クローンの選出、及び放射性リガンド結合実験により、最終的に5-HT_{2A}受容体タンパク質を安定的に発現できる安定細胞株を得る。

【0259】

10

20

30

40

50

(2) 受容体結合実験材料：

同位体リガンド [³H]-Ketanserin(67.0Ci/mmol)、PerkinElmer社から購入、(+)-spiperone、RBI社から購入、GF/Bガラス繊維濾紙、Whatman社から購入、Tris、輸入サブパッケージ、PPO、POPOPは上海試剤第一工場から購入、脂溶性シンチレーションカクテルである。Beckman LS-6500型多機能液体シンチレーションカウンター。

【0260】

2、実験方法

以上の各種遺伝子を含む組換えウイルスでそれぞれHEK-293細胞を感染し、48-72時間後受容体タンパク質は膜上で大量に発現し、細胞を1000 rpmで5 min遠心した後、培養液を除き、細胞体を収穫し、-20 ℃の冷蔵庫に保存して備える。実験時にはTris-HCl反応緩衝液 (PH 7.7) で再懸濁する。

10

【0261】

受容体競合結合実験：被検化合物10ulと放射性リガンド10ul及び80ulの受容体タンパク質を反応試験管に入れ、被検化合物及び陽性対照終濃度をともに10umol/Lとし、37 ℃の水浴で15 minインキュベーションした後、直ちに氷浴へ移し、その反応を終了させる。Millipore細胞サンプル収集器において、GF/Bガラス繊維濾紙で素早く吸引濾過し、溶離液(50 mM Tris-HCl, PH 7.7) 3 ml X 3回を用い、マイクロウェーブで8~9 min乾燥し、濾紙を0.5 mlの遠心管に移し入れ、500 ulの脂溶性シンチレーションカクテルを入れる。30 min以上遮光静置し、放射性強度を計数測定する。以下の公式により各化合物の同位体リガンド結合に対する抑制率パーセンテージ：

20

抑制率(%) = (総結合管CPM - 化合物CPM) / (総結合管CPM - 非特異的結合管CPM) × 100%
化合物の毎回の実験で二つの重複管を使用し、二回単独実験を行う。

【0262】

抑制率が95%よりも高い化合物は一連の濃度の受容体結合実験を行い、半数阻害濃度 (IC₅₀、 [³H]-Ketanserinと5-HT_{2A}受容体の結合を50%阻害するのに必要な化合物濃度) を確定する。各濃度とも二つの重複管を測定し、各化合物は二回個別実験を行う。

【0263】

$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$ (K_i : 薬物と受容体の親和力、L : 放射性リガンド濃度、K_D : 放射性リガンドと受容体の親和力値)

5-HT_{2A}受容体結合実験結果は表4のとおり。

30

【0264】

【表5】

表4 化合物の5-HT_{2A}受容体に対する親和力(Ki: nmol)

番号	Ki 値	番号	Ki 値	番号	Ki 値
I-1	0.23	II-3	0.44	III-7	1.42
I-2	0.15	II-4	0.88	III-8	4.96
I-3	0.29	II-5	0.69	III-9	8.01
I-4	0.64	II-6	1.47	III-10	12.50
I-5	0.86	II-7	2.10	III-11	0.37
I-6	0.72	II-8	1.96	III-12	2.58
I-7	1.03	II-9	2.01	III-13	0.60
I-8	2.55	II-10	5.58	III-14	1.23
I-9	1.28	II-11	3.39	III-15	0.89
I-10	3.79	II-12	5.20	III-16	0.76
I-11	2.01	II-13	0.93	IV-1	0.83
I-12	2.89	II-14	4.62	IV-2	4.21
I-13	4.90	II-15	1.29	IV-3	0.49
I-14	3.52	II-16	0.50	IV-4	1.04
I-15	2.65	II-17	1.01	IV-5	8.93
I-16	1.12	II-18	0.74	IV-6	2.36
I-17	1.02	II-19	2.05	IV-7	10.69
I-18	1.87	II-20	1.83	IV-8	1.07
I-19	0.98	II-21	3.97	IV-9	2.84
I-20	0.57	II-22	1.65	IV-10	5.01
I-21	0.81	III-1	1.16	IV-11	0.91
I-22	1.33	III-2	0.53	IV-12	2.40
I-23	1.78	III-3	3.09	IV-13	1.27
I-24	2.00	III-4	2.28	IV-14	1.82
II-1	0.30	III-5	1.63		
II-2	1.06	III-6	0.66		

【0265】

実験の結果、I-1等化合物は5-HT_{2A}受容体に対して強い親和力を有することが明らかになった。

【0266】

上記in vitro受容体結合実験結果のまとめ：I-1等化合物は5-HT_{1A}、D₃受容体に対して強い親和力(Ki<10nmol)を有し、親和力特性はRGH-188に類似し、かつ5-HT_{2A}受容体に対しても強い親和力を表わし、RGH-188よりも明らかに優れている。該種類の化合物はD₂受容体に対して強い又は中強度の親和力を有し、多数の化合物のD₃/D₂に対する選択性は10:1より大きく、RGH-188(選択性は10:1より低い)よりも優れている。該種類の化合物は認知障害も同時に改善する潜在的作用があり、かつ毒副作用もRGH-188よりも低いと考えられる。

好ましい化合物の四つの受容体に対する親和力の結果のまとめは表5のとおり。

【0267】

【表 6】

表 5 I-1 等化合物及び RGH-188 の D₂、D₃、5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受容体
に対する親和力(Ki: nmol)

番号	D ₂	D ₃	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	番号	D ₂	D ₃	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
I-1	2.90	0.13	1.30	0.23	II-16	1.75	0.23	4.48	0.50
I-2	0.19	0.056	1.10	0.15	II-17	2.94	0.093	6.71	1.01
I-3	0.21	0.31	0.52	0.29	II-18	1.22	5.37	2.54	0.74
I-4	0.43	0.029	7.60	0.64	II-19	1.78	1.70	7.03	2.05
I-5	0.32	0.078	8.96	0.86	II-20	6.40	2.01	5.19	1.83
I-6	1.81	0.035	3.54	0.72	II-21	1.01	0.92	8.50	3.97
I-7	4.65	3.21	4.01	1.03	II-22	2.09	1.44	2.02	1.65
I-8	18.71	2.78	10.23	2.55	III-1	1.18	0.10	1.14	1.16
I-9	2.57	1.43	1.78	1.28	III-2	0.71	0.058	0.20	0.53
I-10	5.04	6.98	5.19	3.79	III-3	8.67	0.093	4.72	3.09
I-11	4.81	0.37	2.84	2.01	III-4	3.26	1.81	3.95	2.28
I-12	3.15	1.02	3.62	2.89	III-5	11.84	4.30	1.69	1.63
I-13	1.78	1.42	4.07	4.90	III-6	3.19	0.74	0.58	0.66
I-14	9.43	2.86	9.02	3.52	III-7	1.93	1.05	2.10	1.42
I-15	21.34	4.03	8.45	2.65	III-8	2.07	8.49	3.93	4.96
I-16	1.05	1.87	6.20	1.12	III-9	4.33	11.58	5.12	8.01
I-17	0.27	0.10	0.98	1.02	III-10	12.41	7.12	9.30	12.50
I-18	0.23	0.18	7.55	1.87	III-11	1.60	0.061	0.79	0.37
I-19	0.82	0.25	1.37	0.98	III-12	5.73	6.53	2.63	2.58
I-20	1.20	0.19	3.06	0.57	III-13	2.54	0.95	1.76	0.60
I-21	2.96	0.84	3.78	0.81	III-14	2.26	0.087	2.55	1.23
I-22	1.90	0.071	6.95	1.33	III-15	1.97	0.46	0.97	0.89
I-23	1.73	1.04	5.48	1.78	III-16	0.98	1.03	2.14	0.76
I-24	10.75	3.80	10.11	2.00	IV-1	1.06	1.42	3.65	0.83
II-1	0.43	0.043	3.30	0.30	IV-2	9.15	3.81	8.03	4.21
II-2	3.07	0.57	7.58	1.06	IV-3	0.88	0.068	1.79	0.49
II-3	1.98	0.062	2.87	0.44	IV-4	0.80	1.04	2.64	1.04
II-4	1.69	1.03	5.79	0.88	IV-5	6.77	10.02	14.81	8.93
II-5	0.58	0.085	10.64	0.69	IV-6	1.45	0.13	4.60	2.36
II-6	3.62	2.76	17.15	1.47	IV-7	14.82	8.22	10.79	10.69
II-7	8.54	8.19	6.08	2.10	IV-8	0.92	5.80	3.92	1.07
II-8	10.75	4.51	3.96	1.96	IV-9	3.01	2.71	2.88	2.84
II-9	7.38	1.73	2.10	2.01	IV-10	3.64	4.15	9.07	5.01
II-10	17.12	7.09	7.09	5.58	IV-11	1.40	0.18	5.30	0.91
II-11	9.76	3.60	18.37	3.39	IV-12	1.86	2.05	5.14	2.40

【 0 2 6 8 】

II-12	8.82	1.99	1.99	5.20	IV-13	1.02	0.67	4.83	1.27
II-13	4.50	0.85	8.66	0.93	IV-14	2.07	2.30	6.09	1.82
II-14	6.49	9.37	12.75	4.62	RGH-1	0.78	0.09	2.16	20.50
					88				
II-15	3.03	2.18	7.19	1.29					

【0269】

実施例83

化合物in vivo抗精神分裂活性実験

1、アポモルヒネモデル： 10

(1) アポモルヒネ誘導マウス精神分裂病実験モデルの構築

近交系C57BL/6マウス96匹、雌雄各半分、体重に応じて均衡ランダムに8組に分ける：空白対照組、モデル対照組、請求項に記載の化合物の段階的な投与量組(0.12、0.22、0.35、0.40、0.90mg・kg⁻¹)、RGH-188(0.40 mg・kg⁻¹)。胃内投与する。モデル対照組には同じ体積の溶媒を胃内投与する。被検薬投与の30分後、濃度10.0mg・kg⁻¹のアポモルヒネ溶液(0.1%のアスコルビン酸に溶かす)で、10.0 mL・kg⁻¹マウス体重に応じて腹腔注射して誘導し、マウス精神分裂病実験モデルを構築する。

【0270】

(2) 常同行為学観察

マウスにアポモルヒネを投与した後、第6-10、11-15、16-20、21-25、26-30、31-35、36-40、41-45、46-50、51-55、56-60分になった前の30秒以内にマウスに尾を立てたり、壁を登ったりする等の常同行為が現れるか否かをそれぞれ観察記録し、以下の基準で評点する：0点：30秒以内に上記行為は現れない(t<1秒)、1点：30秒以内に非連続的な中度的上記行為が現れる(1秒<t<3秒)、2点：30秒以内に連続的な強い上記行為が現れる(t>3秒)。60分以内にマウスに尾を立てたり、壁を登ったりする等の常同行為が現れた点数の合計を計算する。ED₅₀の計算は公式： 20

$$\text{改善率} = \frac{\text{モデル対照組常同運動点数} - \text{投与組常同運動点数}}{\text{モデル対照組常同運動点数}} \times 100\%$$

に基づき、回帰方程式で計算して得る。

【0271】 30

(3) 投与及び投与後観察

投与当日に重さを量り、体重に応じて投与量を確定する。投与及び測定の過程において、動物の臨床反応症状を記録する。

【0272】

(4) 統計方法

全データを

$\bar{x} \pm SD$

で表示し、SPSS 17.0ソフトウェア統計パッケージで処理し、二つのサンプルの平均値比較のt検定及び一元配置分散分析を行い、P<0.05を顕著な差異とする。

【0273】 40

(5) 実験結果

具体的な結果は表6～表8参照。

【0274】

【表 7】

表 6 化合物 I-6 を一回経口投与した場合の Apo.誘導マウス精神分裂病モデル全常同運動に対する影響

組別	n	投与量 (mg·kg ⁻¹)	常同運動評価評 点	改善率 (%)
空白対照組	12	-	0.17 ± 0.39	
モデル対照組	12	-	26.3 ± 5.26 ^{**}	
RGH-188 組	12	0.40	6.41 ± 3.16	75.64
I-6 組	12	0.12	23.0 ± 8.32	12.59
I-6 組	12	0.22	15.5 ± 6.25 [#]	41.07
I-6 組	12	0.35	5.48 ± 4.61 ^{##}	79.48
I-6 組	12	0.40	4.01 ± 3.65 ^{##}	84.80
I-6 組	12	0.90	0.71 ± 0.94 ^{##}	97.29

空白対照組と比較: * P<0.05、** P<0.01; モデル対照組と比較: # P<0.05、## P<0.01

【 0 2 7 5 】

同じ方法により、投与量を合理設定し、化合物 I-1、I-4、I-22 のこのモデルにおけるマウス常同運動に対する抑制状況を測定する。詳細は表 7 のとおり。

【 0 2 7 6 】

【表 8】

表 7 化合物 I-1、I-4、I-6、I-22 を一回経口投与した場合の Apo.誘導マウス精神分裂病モデル全常同運動に対する抑制(ED₅₀)

化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)
I-1	0.28
I-4	0.37
I-6	0.23
I-22	0.59

【 0 2 7 7 】

同じ方法により、投与量を合理設定し、II、III、IV 系列の化合物のこのモデルにおけるマウス常同運動に対する抑制状況を測定する。詳細は表 8 のとおり。

【 0 2 7 8 】

【表 9】

表 8 その他の系列の代表的な化合物のこのモデルにおける ED₅₀ 値

化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)	化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)
II -1	0.20	III -11	0.10
II -3	0.30	III -14	0.45
II -5	0.64	IV -3	0.12
II -17	0.38	IV -6	0.48
III -3	0.76	IV -11	0.53

10

【 0 2 7 9 】

本実験の結果、次のことが明らかになった：

(1)、空白対照組と比較し、モデル対照組の全常同運動は顕著に増加した(P<0.01)。これはアポモルヒネがマウスの精神分裂病の発症を誘導したことを説明している。

【 0 2 8 0 】

(2)、モデル対照組と比較し、陽性対照RGH-188、請求項に記載の化合物はいずれもマウスの常同行為を顕著に減少させたが、アポモルヒネ誘導精神分裂病モデルは、精神分裂病の陽性症状の典型的なモデルであるため、本発明の系列化合物は良好な抗精神分裂病陽性症状作用を有する。

20

【 0 2 8 1 】

(3)同じ量(0.40mg/Kg)で、化合物I-6のマウス常同行為に対する改善率はRGH-188よりも優れ、I-6のin vivo活性はRGH-188よりも優れていることが明らかである。

【 0 2 8 2 】

2、MK-801モデル：

(1) MK-801誘導マウス精神分裂病実験モデルの構築

近交系C57BL/6マウス80匹、雌雄各半分、性別および体重に応じて均衡ランダムに8組に分ける：空白対照組、モデル対照組、RGH-188(0.05mg/Kg)対照組、請求項に記載の化合物の段階的な投与量組(0.02、0.03、0.05、0.09、0.15mg/kg)。各動物も実験の一日前に遮音箱に入れて30min適応させ、二日目に被検物を投与した30min後、濃度0.025mg/mLのMK-801溶液を10.0 mL/kgマウス体重で腹腔注射して誘導し、マウス精神分裂病実験モデルを構築する。空白対照組に同体積の生理塩水を腹腔注射する。

30

【 0 2 8 3 】

(2) オープンフィールドランニング行動学観察

マウスにMK-801を投与した後、直ちに遮音箱に入れ、60min以内のマウスの自主的活動の全距離を観察記録する。

改善率=(モデル対照組活動全距離-投与組活動全距離)/(モデル対照組活動全距離)*100%

ED₅₀は上記公式に基づき、回帰方程式で計算して得る。

【 0 2 8 4 】

(3) 実験観察

被検物を投与する当日、体重を量り、体重に応じて投与量を確定する。実験の過程において、動物の臨床反応症状を記録する。

40

【 0 2 8 5 】

(4) 統計方法

全データを

$\bar{x} \pm SD$

で表示し、SPSS 17.0ソフトウェア統計パッケージで処理し、二つのサンプルの平均値比較のt検定及び一元配置分散分析を行い、P<0.05を顕著な差異とする。

【 0 2 8 6 】

50

(5) 実験結果

具体的な結果は表9～表11参照。

【0287】

【表10】

表9 I-6を一回経口投与した場合のMK-801誘導マウス精神分裂病モデルオープンフィールド運動全距離に対する影響($\bar{x} \pm SD$)

組別	動物数 (匹)	投与量 (mg/kg)	自主的活動の全距 離 (cm)	改善率 (%)
正常対照組	10	-	10112.28±3186.36	
モデル対照組	10	-	28896.87±6547.22**	
RGH-188組	10	0.05	15847.04±7432.19	45.16
I-6組	10	0.02	19482.27±11047.75	32.58
I-6組	10	0.03	17280.33±9364.31	40.20
I-6組	10	0.05	11145.52±6988.56 #	61.43
I-6組	10	0.09	7796.38±4382.94 ##	73.02
I-6組	10	0.15	3360.71±734.45##	88.37

正常対照組と比較：* P<0.05、** P<0.01；モデル対照組と比較：# P<0.05、## P<0.01

【0288】

【表11】

表10化合物I-1、I-4、I-6、I-22を一回経口投与した場合のMK-801誘導マウス精神分裂病モデルオープンフィールド運動全距離に対する影響(ED₅₀)

化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)
I-1	0.052
I-4	0.073
I-6	0.038
I-22	0.062

【0289】

同じ方法により、投与量を合理設定し、II、III、IV系列の代表的な化合物のこのモデルにおけるマウスオープンフィールド運動に対する影響を測定する。

【0290】

【表12】

表11 その他の系列の代表的な化合物のこのモデルにおけるED₅₀値

化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)	化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)
II-1	0.074	III-11	0.092
II-3	0.047	III-14	0.058
II-5	0.088	IV-3	0.11
II-17	0.053	IV-6	0.084
III-3	0.061	IV-11	0.060

10

20

30

40

50

【0291】

本実験の結果、次のことが明らかになった：

(1)、空白対照組と比較し、MK-801を腹腔注射すると、マウスのオープンフィールド運動距離の顕著な増加を誘導することに成功した。これはMK-801がマウスの精神分裂病症状を起こせることを説明している。

【0292】

(2)、モデル組と比較し、RGH-188組、請求項に記載の化合物はいずれもマウスのオープンフィールド運動全距離を明らかに改善した。MK-801が誘導したオープンフィールド運動モデルは精神分裂病の陰性症状の常用モデルであるため、本発明の系列化合物は良好な抗精神分裂病陰性症状作用を有する。

10

【0293】

(3)、同じ投与量(0.05mg/Kg)において、化合物I-6のマウスオープンフィールド運動に対する改善率はRGH-188よりも優れ、これは該モデルでI-6の活性がRGH-188よりも優れていることを説明している。

【0294】

実施例84

化合物I-1、I-4、I-6、I-22急性毒性実験

(1) 実験方案

(1)、ICRマウスにRGH-188、I-1等化合物を経口投与した後、動物に現れる毒性症状と死亡状況を観察し、それらの急性毒性を比較する。

20

(2)、溶媒調合：適量のTween 80を秤取し、脱イオン水で濃度5% (g/v) Tween 80まで希釈する。

(4)、投与製剤：それぞれ必要なテストサンプルを秤取し、5% Tween 80溶液で濃度6.25、12.50、25.00、50.00、100.00mg/mL (それぞれ125、250、500、1000、2000 mg/kgに相当)の懸濁液を調製する。

(5)、投与手段：テストサンプル及び溶媒対照組(0.5% Tween 80)の投与手段はいずれも経口投与。

(6)、投与頻度：一回投与、投与前は一晩断食。

(7)、投与容量：20mL/Kg。

【0295】

一般症状観察：投与当日、一回目の投与後、約0.5、1、2、4、6時間にそれぞれ1回観察。観察期の2~6日目、毎日2回観察、午前と午後1回ずつ。観察内容は次を含むがこれに限られない：一般的な状況、行動、活動、歩く姿勢、眼、口、鼻、胃腸管、皮膚と毛、泌尿生殖器。

30

【0296】

(2) 統計分析

体重データは平均値±標準差で表示し、組間比較にはLevene`s検定と一元配置分散分析を用い、差異がある場合はもう一度Dunnett t検定を採用する。

【0297】

(3) 実験結果は表12参照。

40

【0298】

【表 1 3】

表 12 化合物 I-1、I-4、I-6、I-22 及び RGH-188 を一回経口投与した場合の急性毒性実験結果

被検物	LD ₅₀ (mg/Kg)
I-1	1670mg/Kg
I-4	>2000mg/Kg
I-6	>2000mg/Kg
I-22	1530mg/Kg
RGH-188	760mg/Kg

10

【 0 2 9 9】

結果表明：上記被検物中I-4、I-6のLD₅₀はいずれも2000mg/kgよりも大きく、急性毒性はRGH-188(760mg/kg)よりも遥かに低く、I-1、I-22のLD₅₀値はそれぞれ1670mg/Kg、1530mg/Kgであり、安全性はRGH-188より良好であった。

【 0 3 0 0】

実施例85

II、III、IV代表的な化合物急性毒性実験

(1) 実施例81の方法によりII、III、IV代表的な化合物の急性毒性を研究する。

(2) 実験結果は表13参照。

20

【 0 3 0 1】

【表 1 4】

表 13 II、III、IV代表的な化合物及び RGH-188 を一回経口投与した場合の急性毒性実験結果

被検物	LD ₅₀ (mg/Kg)	被検物	LD ₅₀ (mg/Kg)
II-1	>2000mg/Kg	III-14	1080mg/Kg
II-3	>2000mg/Kg	IV-3	>2000mg/Kg
II-5	1105mg/Kg	IV-6	1390 mg/Kg
II-17	1860mg/Kg	IV-11	>2000mg/Kg
III-3	>2000mg/Kg	RGH-188	760mg/Kg
III-11	1240mg/Kg		

30

【 0 3 0 2】

結果表明：上記被検物におけるII-1、II-3、III-3、IV-3、IV-11のLD₅₀はいずれも2000mg/Kgより大きく、急性毒性はRGH-188(760mg/Kg)よりも遥かに低く、II-5、II-17、III-11、III-14、IV-6のLD₅₀値はそれぞれ1105mg/Kg、1860mg/Kg、1240mg/Kg、1080mg/Kg、1390mg/Kgであり、安全性はRGH-188より良好であった。

【 0 3 0 3】

実施例86

化合物I-1、I-4、I-6、I-22細菌復帰突然変異実験

ヒスチジン栄養欠乏型ネズミチフス菌回復突然変異実験によりI-1、RGH-188等化合物が遺伝子突然変異を引き起こすか否かを研究し、潜在的に突然変異に至る可能性を評価する。

40

【 0 3 0 4】

(1) 調合方法

使用直前に0.0303gのテストサンプルを正確に秤取し、無菌、超音波で一定容量の溶媒DMSOに完全に溶解し、100000.0 μg/mLの最高濃度の溶液を調合し、1:2(v/v)の割合で3333.0、11111.0、3704.0、1235.0、412.0、137.0、46.0、15.0 μg/mL合計9つの濃度の溶

50

液に希釈する。

(2) 陰性対照物DMSO

(3) 陽性対照物

【0305】

【表15】

菌株	代謝活性化システムなし (-S9)				代謝活性化システムあり (+S9)				
	名称	メーカー	ロット番号	終濃度	名称	メーカー	ロット番号	終濃度	
TA98	2-ニトロフルオレン	Aldrich	09213B A	4 µg/ 孔	2-アミノアントラセン	Aldrich	15216JA	0.6 µg/ 孔	10
TA100	アジ化ナトリウム	Sigma	043K00 56	0.4 µg/ 孔	2-アミノアントラセン	Aldrich	15216JA	0.6 µg/ 孔	

【0306】

(4) 実験菌株

ネズミチフス菌ヒスチジン栄養欠乏型突然変異株TA98、TA100はMolTox社から購入、ロット番号はそれぞれ4367D、4370D。

【0307】

(5) 代謝活性化システム

代謝活性化システム(S9)はMolTox社から購入、規格は2 mL/瓶、ロット番号は2548、タンパク質含有量は38.5 mg/mL、ポリ塩化ビフェニル(Aroclor 1254) 500mg/kgで誘導したSD雄ラット肝ホモジネート。

使用直前にS9が補酵素II、葡萄糖-6-リン酸等と肝ミクロゾーム酵素系(S9混合液)に組み合わせた。

【0308】

(6) 正式実験

正式実験は代謝活性化システムが無いと代謝活性化システムが有るの二組の平行実験からなる。標準プレート取り込み法を用い、500 µLの0.6%の寒天、0.5%のNaCl、0.5 mMのピオチン及び0.5 mMのヒスチジンを含む融解した最上層培地を下記物質と混合する：

20 µLテストサンプル溶液(又は陰/陽性対照物)

25 µL一夜培養した菌液

100 µL S9混合液又は0.2Mのリン酸ナトリウム緩衝液(pH=7.4)

混合物をシェイクした後、予め準備していたV-B底層培地に平らに敷き、室温で凝固し、37 °Cの培養箱に置いて72時間倒立培養した後、結果を観察する。正式実験において、各菌株とも陰性及び陽性対照組を設け、各組とも2孔/組を平行培養する。

【0309】

(7) 実験結果

化合物I-1、I-4、I-6、I-22及びRGH-188の全ての試験量はS₉が無い又はS₉が有る実験システムにかかわらず、如何なる菌復帰変異数も明らかに増加することはなく、全ての被検化合物Ames実験は陰性であった。

【0310】

実施例87

II、III、IV代表的な化合物細菌復帰突然変異実験

(1) 実施例87の方法により化合物II-1、II-3、II-5、II-17、III-3、III-11、III-14

50

、IV-3、IV-6、IV-11細菌復帰突然変異実験を行う。

【0311】

(2) 実験結果

化合物II-1、II-3、II-5、II-17、III-3、III-11、III-14、IV-3、IV-6、IV-11及びRGH-188の全ての試験量はS₉が無い又はS₉が有る実験システムにかかわらず、如何なる菌復帰変異数も明らかに増加することはなく、全ての被検化合物Ames実験は陰性であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16

- (72)発明者 陳 曉文
中華人民共和国上海市静安区北京西路1320号
- (72)発明者 馬 志龍
中華人民共和国上海市静安区北京西路1320号
- (72)発明者 張 莉
中華人民共和国上海市静安区北京西路1320号
- (72)発明者 崔 寧
中華人民共和国上海市静安区北京西路1320号

審査官 杉江 涉

- (56)参考文献 特表2012-502944(JP,A)
特開2013-075894(JP,A)
特開2013-028626(JP,A)
中国特許出願公開第103130737(CN,A)
特表2006-508101(JP,A)
特表2013-529610(JP,A)
特表2012-502947(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 201/00 - 521/00
A61K 31/00 - 31/80
CAplus/REGISTRY(STN)