

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-70014

(P2006-70014A)

(43) 公開日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 277/82 (2006.01)	C07D 277/82 C S P	4C033
A61K 31/428 (2006.01)	A61K 31/428	4C063
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/4439	4C086
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-299551 (P2004-299551)	(71) 出願人	305004457 久光メディカル株式会社
(22) 出願日	平成16年10月14日 (2004.10.14)		東京都千代田区丸の内1丁目11番1号
(31) 優先権主張番号	特願2004-227508 (P2004-227508)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(32) 優先日	平成16年8月4日 (2004.8.4)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

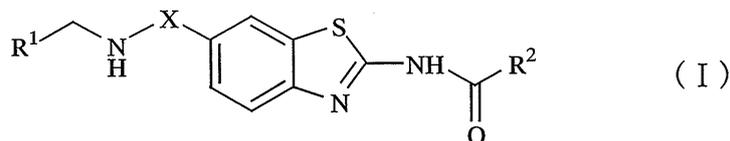
(54) 【発明の名称】 2-アミノベンゾチアゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 真菌に対して優れた抗菌活性を持ち、安全性の優れた抗真菌活性を有し、N-ミリスチル転移酵素阻害活性を有する新規なベンゾチアゾール誘導体の提供。

【解決手段】 次の一般式 (I)

【化1】



(式中、R¹、R²及びXは置換基を示す)

で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体又はその製薬上許容される塩。

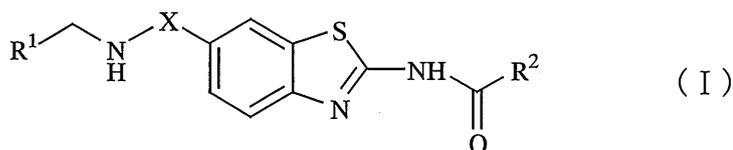
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (I)

【化 1】



10

(式中 R¹ はシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む芳香族複素環基を示し、R² は低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、シクロアルキル基、オキシラニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む芳香族複素環基を示し、X は基 - Y - CH (R³) - Z - N (R⁴) - CO - 又は基 - Z - CONH - を示し; Y は基 - (CH₂)_n - (ここで n は 0 又は 1 を示す) を示し、Z は直鎖又は分岐鎖の低級アルキレン基、又は 5 ~ 6 員環のシクロアルキル基を示し、R³ 及び R⁴ は各々独立に水素原子、低級アルキル基を示すか、又は R³ と R⁴ が一緒になって窒素原子を含む 4 ~ 6 員環の飽和複素環基を示す)

20

で表される 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体又はその製薬上許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体又はその製薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項 3】

抗真菌剤である請求項 2 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗真菌活性を有し、N - ミリストイル転移酵素阻害活性を有する新規な 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体に関する。

30

【背景技術】

【0002】

真菌症には、各種白癬、頑癬、乾癬、皮膚カンジダ症等に代表される表在性真菌症と、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、真菌血症、尿路真菌症等に代表される深在性真菌症とがある。このうちカンジダ症、アスペルギルス症等の深在性真菌症は、癌化学療法剤や免疫抑制剤の繁用、HIV 感染等による生体内免疫の低下等により、特に近年増加の傾向にあり、これらの菌に有効な薬剤が望まれている。従来、アスペルギルス菌及びカンジダ菌に有効な薬剤としては、アムホテリシン B やアゾール系化合物であるフルコナゾール、イトラコナゾール等が知られているが、抗真菌スペクトル、体内動態、耐性化等の点で充分満足できるものではない。また、この領域において長年研究されてきたアゾール系薬剤は、重篤な患者への有効性、同一薬剤の長期使用による耐性化が問題となっていることから、従来化合物とは作用機序が異なり、深在性真菌症に対して優れた抗菌活性を持ち、安全性の優れた化合物の開発が望まれている。

40

【0003】

N - ミリストイル転移酵素は、真核生物及びウイルス由来タンパク質の N 末端グリシンにミリストイル CoA からミリストイル基を転移する酵素である。N - ミリストイル化タンパク質の多くは細胞情報伝達に關与する生理活性タンパク質であり、ミリストイル化されることで細胞膜に局在化され機能発現が可能となる。遺伝子研究から、この酵素が病原

50

性真菌の生存に必須の酵素であって、例えば、*Candida albicans*の生存に関して不可欠な酵素であることが知られている（非特許文献1）。このことから、N-ミリストイル転移酵素阻害剤は、殺真菌的な抗真菌剤の開発における標的タンパク質と考えられている。実際、この酵素の阻害作用を有するベンゾフラン誘導体が抗真菌作用を有すること（非特許文献2、3等）が報告されている。一方、これら化合物は消化管での安定性や体内動態に問題があることも報告されている。従って、より安定で効果的なN-ミリストイル転移酵素阻害剤の開発が望まれている。

【非特許文献1】Weinbergら；*Molecular Microbiology* 1995、16、241-250

【非特許文献2】Devadasら；*J. Med. Chem.* 1997、40、2609-2625 10

【非特許文献3】海老池ら；*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2002、12、607-610

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、真菌に対して優れた抗菌活性を持ち、優れたN-ミリストイル転移酵素阻害活性を有し、抗真菌剤として有用な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

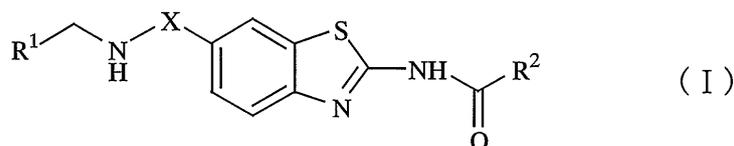
そこで、本発明者は、多くのベンゾチアゾール化合物を合成し、その薬理作用を検討してきたところ、下記式(1)で表される構造を有する化合物に優れたN-ミリストイル転移酵素阻害活性及び抗真菌活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、次の一般式(I)

【0007】

【化1】



30

【0008】

(式中R¹はシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む芳香族複素環基を示し、R²は低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、シクロアルキル基、オキシラニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む芳香族複素環基を示し、Xは基-Y-CH(R³)-Z-N(R⁴)-CO-又は基-Z-C(=O)NH-を示し；Yは基-(CH₂)_n- (ここでnは0又は1を示す)を示し、Zは直鎖又は分岐鎖の低級アルキレン基、又は5~6員環のシクロアルキル基を示し、R³及びR⁴は各々独立に水素原子、低級アルキル基を示すか、又はR³とR⁴が一緒になって窒素原子を含む4~6員環の飽和複素環基を示す)

40

で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体又はその製薬上許容される塩を提供するものである。

また、本発明は一般式(I)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体又はその製薬上許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

【発明の効果】

【0009】

50

本発明の一般式 (I) で表される 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体は、真菌に対して優れた抗菌活性を持ち、優れた N - ミリストイル転移酵素阻害活性を有することから、安全性の高い抗真菌剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

一般式 (I) におけるシクロアルキル基としては、炭素数 3 ~ 9、更に炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が好ましい。具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【0011】

低級アルキル基としては、炭素数 1 ~ 6、更に炭素数 1 ~ 5 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましい。具体例としては、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基等が挙げられる。

10

【0012】

アラルキル基は、炭素数 6 ~ 14 のアリール基に炭素数 1 ~ 5 のアルキル基が結合した基が好ましく、例えば、フェニル - C₁₋₅ - アルキル基、ナフチル - C₁₋₅ - アルキル基が挙げられる。より具体的には、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。当該アルキル基には、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子等が 1 ~ 4 置換していてもよい。

【0013】

芳香族炭化水素基としては、炭素数 6 ~ 14 のアリール基が挙げられる。具体的には、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、フルオレニル基等が挙げられる。また、芳香族複素環基としては、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む 5 又は 6 員環の芳香族複素環であり、具体的には、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フラニル基、オキサゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が挙げられる。これらの芳香族炭化水素基及び芳香族複素環基は置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲンが置換していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンが置換していてもよいシクロアルキル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、ハロゲンが置換していてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基等が挙げられ、これらは 1 ~ 4 個置換していてもよい。ここで

20

30

【0014】

Z で示される直鎖又は分岐鎖の低級アルキレン基としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。5 ~ 6 員環のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

【0015】

- CH(R³) - Z - N(R⁴) - で形成される飽和複素環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンが挙げられる。

【0016】

本発明の一般式 (I) で表される 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体には、そのラセミ体、光学異性体及び同位体も包含される。

40

【0017】

本発明の 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体の塩としては塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等が挙げられる。

【0018】

本発明の一般式 (I) で表される 2 - アミノベンゾチアゾール誘導体は、例えば、以下に示す反応式 A ~ C に記載の方法で製造することができる。ここで、溶媒、反応温度、圧力、その他の反応条件については当業者であれば容易に選定し得、特に限定されない。ま

50

た、出発原料等は、市販の化合物等が適宜使用され、また、公知の製造法で製造される。

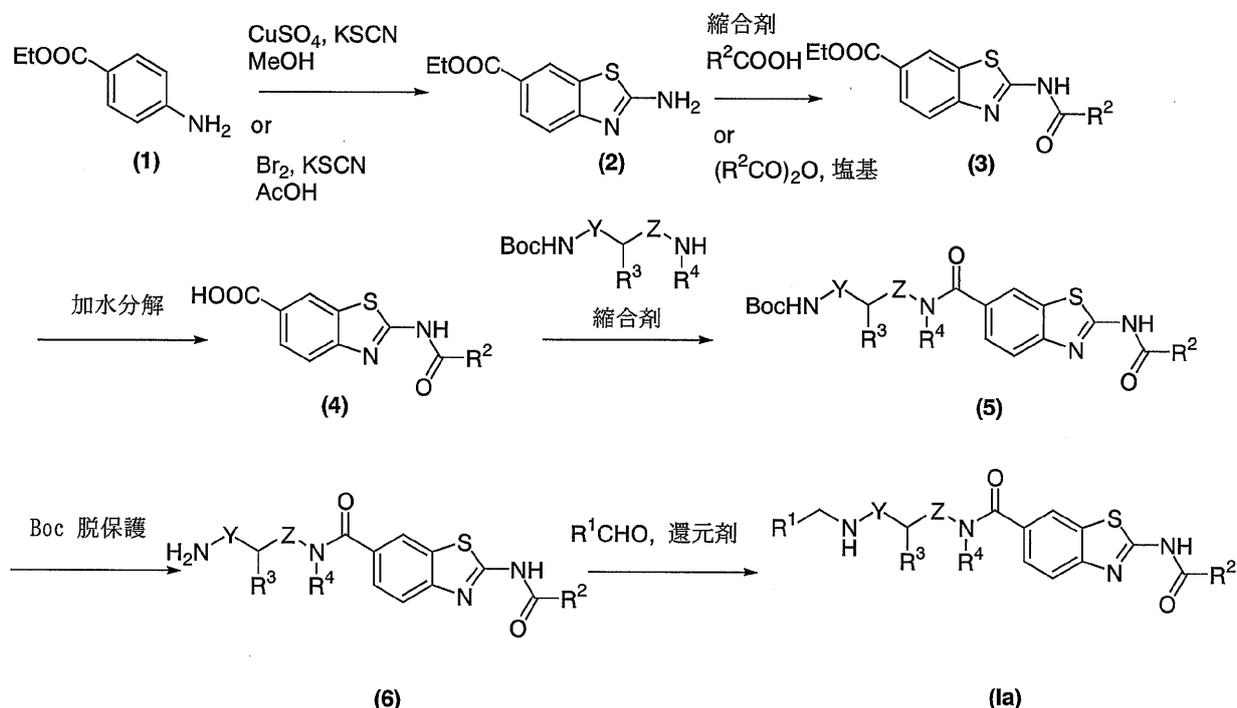
【0019】

反応式Aは、一般式(Ia)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体の一般的な製造法の例である。

【0020】

【化2】

反応式A



【0021】

2-アミノベンゾチアゾール-6-カルボン酸エステル(2)は、公知の方法(Stuckwisch, C. g.; J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 3417やIsmail, i. A.; Sharp, d. E.; Chedelkel, M. R.; J. Org. Chem. 1980, 45, 2243参照)を用いて容易に調製される。

得られた化合物(2)はアミド結合を形成する為の公知の条件で(例えば第4版実験化学講座22有機合成IV酸、アミノ酸、ペプチド参照)、カルボン酸(R^2COOH)又はその反応性誘導体(例えばカルボン酸無水物($(R^2CO)_2O$)やカルボン酸クロライド(R^2COCl))と縮合反応を行うことで、化合物(3)を得る。

化合物(3)のエステル部分をアルカリ加水分解することで、カルボン酸(4)を得る。アルカリ加水分解には塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム水溶液等が使用可能である。溶媒にはメタノール、エタノール等のアルコール系の溶媒が好ましい。

40

得られたカルボン酸(4)を、前述の化合物(3)の合成と同様の手法で1級アミンや2級アミンと縮合することで、カルボキサミド誘導体(5)を得る。

カルボキサミド誘導体(5)は、ジオキサン、ジクロロメタン等の溶媒中、塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸触媒を用いて、t-ブトキシカルボニル基(反応式中Bocと記載)を除去して、化合物(6)の塩酸、トリフルオロ酢酸等の塩を得る。

【0022】

化合物(6)又はその塩とアルデヒド(R^1CHO)との還元的アミノ化反応、即ちメタノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(MaryanoffらJ. Org. Chem. 19

50

96、61、3849参照)、ナトリウムシアノボロハイドライド、ポリスチレンに担持されたトリアセトキシボロハイドライド (BhattacharyyaらTetrahedron Lett. 2003、44、4957参照)等の還元剤存在下反応を行うことで一般式(I)で示される2-アミノベンゾチアゾール誘導体を得る。特に、ポリスチレンに担持されたトリアセトキシボロハイドライドを還元剤として用いる反応では目的物の単離精製が容易になる利点があり、合成ロボットを用いた平行合成が可能である。

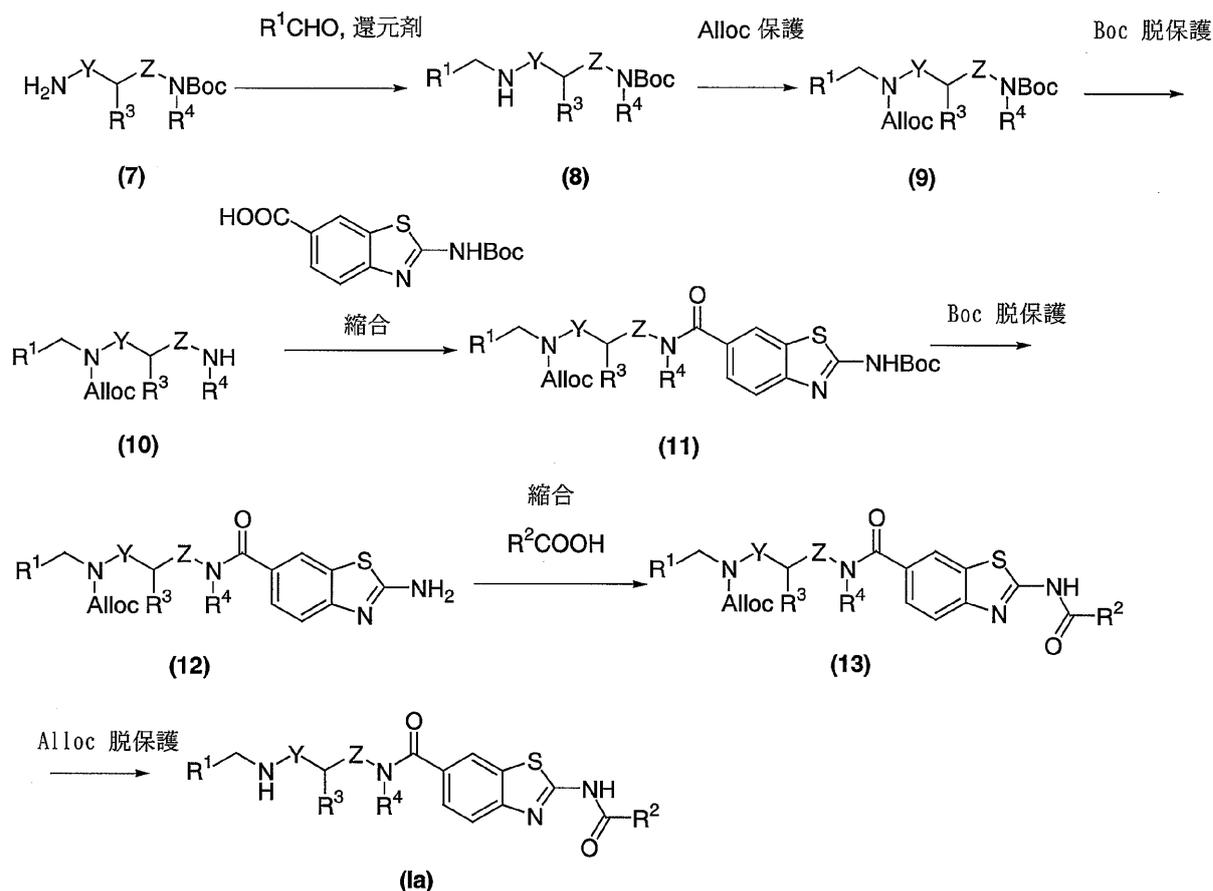
【0023】

また、以下に示す反応式Bを用いることによっても、一般式(Ia)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体を製造することができる。

【0024】

【化3】

反応式B



【0025】

化合物(7)とアルデヒド(R^1CHO)とを、メタノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、ナトリウムシアノボロハイドライド、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ポリスチレンに担持されたトリアセトキシボロハイドライド等の還元剤存在下反応を行うことで化合物(8)を得、次いで2級アミン部分をアリルカルバメート基(反応式中Allocと記載)で保護することで化合物(9)を得る。

化合物(9)は、ジオキサン、ジクロロメタン等の溶媒中、塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸触媒を用いて、t-ブトキシカルボニル基(反応式中Bocと記載)を除去し、化合物(10)を得る。

化合物(10)は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の溶媒中縮合剤存在下ベンゾチアゾール-6-カルボン酸誘導体と縮合して、カルボキサミド誘導体(11)を得る。

10

20

30

40

50

更に、上記方法で *t*-ブトキシカルボニル基を除去し、化合物(12)を得、次いで各種カルボン酸(R^1COOH)又はその反応性誘導体と縮合することで化合物(13)を得る。

【0026】

最終的にアрилカルバメート基を適当な炭素求核剤、(例えばジメドン、バルピツール酸、固相担持バルピツール酸(塚本等; Synlett 2003, 1105参照))パラジウム触媒存在下で脱保護することで、一般式(I)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体を得る。特に塚本等の固相担持バルピツール酸を用いた脱保護反応は、最終生成物の単離生成が非常に容易であり、合成ロボットを使用した平行反応も可能である。

10

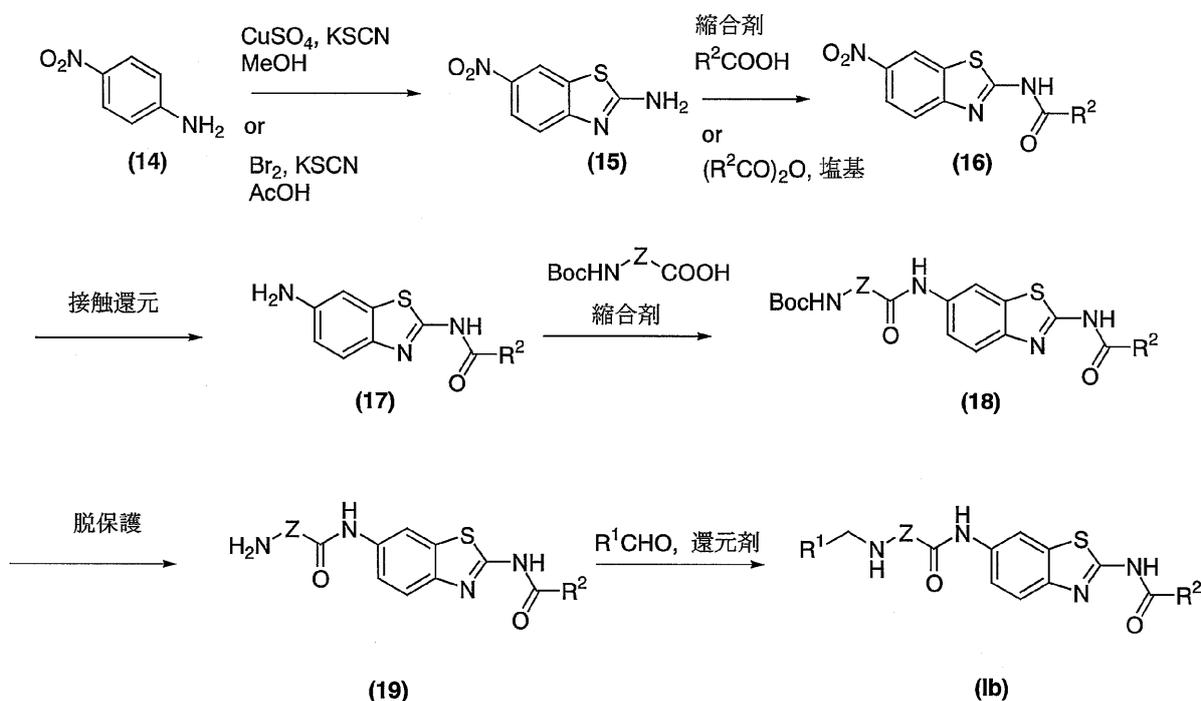
【0027】

次の反応式Cは、一般式(Ib)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体の一般的な製造法の例である。

【0028】

【化4】

反応式C



20

30

【0029】

出発原料に化合物(14)を用いること以外は、反応式(A)と同様に反応を行うことで化合物(16)を製造することができる。

化合物(16)を、パラジウム炭素等の遷移金属触媒を用いた接触水素化反応に付してアミン(17)を得る。反応にはメタノール、エタノール等のアルコール系の溶媒が好適である。得られたアミン(17)は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の溶媒中縮合剤存在下で、アミノ酸誘導体と縮合することで化合物(18)を得る。以降は反応式Aと同様の方法で一般式(Ib)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体を製造することができる。

40

【0030】

反応混合物から本発明の2-アミノベンゾチアゾール誘導体を単離するには、例えば液液抽出、固相抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、イオン交換等の手段により行うことができる。

【0031】

50

本発明の2-アミノベンゾチアゾール誘導体及びその製薬上許容される塩は、N-ミリスチル転移酵素阻害活性、抗真菌活性に優れ、通常、医薬製剤化に用いられる担体、賦形剤、添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、果粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、腔剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口又は非経口投与される。

固形製剤を製造するには、本発明の2-アミノベンゾチアゾール及びその製薬上許容される塩に、賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、増量剤、被覆剤、糖衣剤等を加えた後、常法により錠剤、果粒剤、カプセル剤、坐剤等にすることが好ましい。

注射剤を調整する場合は、本発明の2-アミノベンゾチアゾール及びその製薬上許容される塩を、注射用蒸留水等の水性担体にあらかじめ溶解、分散又は乳化した液剤とするか又は用時溶解用の注射用粉末とするのが好ましい。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、静脈点滴等があげられる。

10

【0032】

本発明の2-アミノベンゾチアゾール誘導体のヒトに対する投与量は、感染の状態、投与方法によっても異なるが、例えば、カンジダ感染症の治療目的で成人患者に投与する場合、経口投与では、本発明の2-アミノベンゾチアゾール誘導体として、約0.01~100mg/kg/日、好ましくは約0.1~50mg/kg/日、さらに好ましくは約1~20mg/kg/日である。

【実施例】

【0033】

以下に参考例及び実施例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

20

【0034】

なお、パラレル法により合成した化合物に関しては、LC-MSにて構造の確認を行った。測定条件を下記に示す。

[測定条件]

LC-MS：カラム：INERTSIL ODS 1.5 X 150 mm；カラム温度：30；測定波長：220, 254 nm；MSイオン化法：APCI法；溶離液A：0.05% v/vギ酸水溶液；溶離液B：0.05% v/vギ酸アセトニトリル溶液；流速：0.12 ml/10分；グラジエント条件：Bin A (0-5分；5% 95%，5-12分；95%；12-14分，95% 5%，14-25分；5% (リニアグラジエント)

30

【0035】

参考例1 2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸エチル

4-アミノ安息香酸エチルエステル16.5g (0.1 mol)、チオシアン酸カリウム97.18g (1 mol)、硫酸銅80g (0.5 mol)、メタノール270 mLの混合物を3時間加熱攪拌し、放冷後不溶物を吸引濾過により除去した。濾液に水400 mLを加え加熱攪拌しながら反応液が均一になるまでエタノールを加えた後反応液を氷冷した。析出した結晶を濾取、水で洗浄後、風乾し淡黄色結晶を得た。(収量11g、収率50%)

【0036】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 8.34 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.4, 8.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.3Hz 2H), 1.32 (t, J=7.3Hz, 3H).

MS (FAB): 223 (M+1)

40

【0037】

参考例2 2-[(シクロヘキサンカルボニル)アミノ]-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸エチル

参考例1の化合物50g (0.225 mol)、シクロヘキサンカルボン酸35g (0.27 mol)を200 mLのジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(以下EDCと記載する)65g (0.338 mol)、1-ヒソロキシベンゾトリアゾール(以下HOBtと記載する)

50

4.6 g (0.338 mol) を加え室温で3時間攪拌し、次いで50 で16時間攪拌した。1.5 Lの水に注ぎ析出した結晶を濾取し、水で十分に洗浄後風乾した。結晶を熱ジイソプロピルエーテルで洗浄し淡黄色結晶を得た。(収量3.3 g、41%)

【0038】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 10.87 (bs, 1H), 8.57 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.14 (dd, J=1.4, 8.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.43 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.28-2.45 (m, 1H), 1.09-1.95 (m, 13H).

MS (FAB): 333 (M+1)

【0039】

参考例3 2 - [(シクロヘキサンカルボニル)アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸 10

参考例2の化合物3.3 g (0.1 mol)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液1 L、メタノール200 mLの混合物を室温で4時間攪拌後減圧下メタノールを留去した。残渣にクロロホルムを加えて分液した後、水層を氷冷下10%塩酸で酸性とし析出結晶を濾取した。十分に水で洗浄後風乾し無色結晶を得た。(収量2.5 g、84%)

【0040】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.99 (dd, J=1.4, 8.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.26 (bs, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.09-1.90 (m, 10H).

MS (FAB): 305 (M+1)

【0041】

参考例4 2 - [(シクロヘキサンカルボニル)アミノ] - N - [(2 - t - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル - ベンゾチアゾール - 6 - カルボキサミド 20

参考例3の化合物1 g (3.48 mmol)、N - (2 - アミノエチル)カルバミン酸 t - ブチル0.56 g (3.48 mmol)を15 mLのジメチルホルムアミドに溶解し、その溶液に1 gのEDC (5.22 mmol)と0.7 gのHOBt (5.22 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ析出した結晶を濾取し、水で十分に洗浄後風乾した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し淡黄色結晶を得た。(収量1.28 g、収率86%)

【0042】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.83 (bs, 1H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 1.16-1.91 (m, 19H). 30

MS (FAB): 447 (M+1)

【0043】

参考例5 2 - [(シクロヘキサンカルボニル)アミノ] - N - (2 - アミノエチル) - ベンゾチアゾール - 6 - カルボキサミド・塩酸塩

参考例4の化合物210 mg (0.47 mmol)に4 mmol/L - 塩酸/ジオキサン10 mLを加え室温で16時間攪拌した。結晶を濾取し、ジオキサンで洗浄後減圧下乾燥し無色結晶を得た。(収量179 mg、収率100%)

【0044】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.38 (bs, 1H), 8.75-8.87 (m, 1H), 8.56 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.05-8.30 (bs, 3H), 8.00 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.17 (bs, 2H), 3.48-3.63 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 2H), 2.48-2.65 (m, 1H), 1.13-1.91 (m, 10H). 40

MS (FAB): 347 (M+1)

【0045】

参考例6 N - (2 - アミノエチル) - 2 - (プロパノイルアミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

参考例4と同様の手法により調製したN - [(2 - t - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル - 2 - (プロパノイルアミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - カルボキサミド1.37 50

mg (0.35 mmol) をジクロロメタン 2 mL に溶解し、その溶液にトリフルオロ酢酸 1 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮し残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化後、結晶を濾取し、減圧下乾燥することで淡黄色結晶を得た。(収量 90 mg、収率 63%)

【0046】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.50 (s, 1H), 8.65-8.71 (m, 1H), 8.49 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 5H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 2.53 (q, 2H, J=7.3Hz), 1.12 (t, 3H, J=7.3Hz).

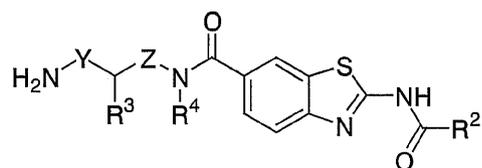
MS (FAB): 293 (M+1)

【0047】

参考例 4, 5 又は 6 の方法を用いて、表 1 に記載する参考例化合物を合成した。

【0048】

【表 1】



参考例番号	Y		R ²	塩の種類
7	結合			塩酸塩
8	結合			塩酸塩
9	結合			塩酸塩
10	結合			塩酸塩
11	結合			塩酸塩
12	結合			塩酸塩
13	CH ₂			塩酸塩
14	結合			塩酸塩
15	結合			トリフルオロ酢酸塩
16	結合			トリフルオロ酢酸塩
17	結合		Et	トリフルオロ酢酸塩
18	結合			トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

【0049】

参考例 19 2-アミノ-6-ニトロ-ベンゾチアゾール

4-ニトロアニリン 6.9 g (0.05 mol)、チオシアン酸カリウム 9.7 g (0.1 mol) を 70 mL の酢酸に溶解後氷冷した。その溶液に臭素 2.56 mL (0.05 mol) の酢酸溶液を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、次いで飽和重曹水で中和した。析出した結晶を濾取し、水で十分に洗浄後風乾した。結晶を酢酸工

50

チルで洗浄後減圧下乾燥し黄色結晶を得た。(収量 9.7 g、99%)

【0050】

参考例 20 N-(6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

参考例 19 の化合物を用い、参考例 2 と同様の操作を行うことで標題化合物を得た。(収量 8.5 g、収率 56%)

【0051】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.61 (bs, 1H), 9.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 1.19-1.95 (m, 10H).

MS (FAB): 306 (M+1)

10

【0052】

参考例 21 N-(6-アミノ-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

メタノール中、参考例 20 の化合物 4 g (13.1 mmol)、5%パラジウム-炭素を用い、水素 4 気圧下 2 時間接触還元を行った。触媒を濾去し減圧下濃縮することで標題化合物を得た。(収量 3.5 g、収率 99%)

【0053】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.81 (bs, 1H), 7.38 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (dd, J=8.7, 1.4Hz, 1H), 5.06 (bs, 2H), 2.40-2.58 (m, 1H), 1.17-1.83 (m, 10H).

MS (FAB): 276 (M+1)

20

【0054】

参考例 22 N-6-{[(3-t-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイル]アミノ}-ベンゾチアゾール-2-イル-シクロヘキサンカルボキサミド

参考例 21 の化合物 330 mg (1.2 mmol)、3-t-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 227 mg (1.2 mmol)を用い、参考例 4 と同様に操作することで標題化合物を得た。(収量 321 mg、収率 60%)

【0055】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 10.42 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.26 (bs, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 1H), 1.16-1.98 (m, 10H), 1.40 (s, 9H).

MS (FAB): 447 (M+1)

30

【0056】

参考例 23 N-6-[(3-アミノプロパノイル)アミノ]-ベンゾチアゾール-2-イル-シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩

参考例 22 の化合物 325 mg (0.73 mmol)を用い参考例 5 と同様の方法で標題化合物を無色結晶として得た。(収量 270 mg、99%)

【0057】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.14 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.01 (bs, 2H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.30 (bs, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.41-2.59 (m, 1H), 1.13-1.83 (m, 10H).

MS (FAB): 347 (M+1)

40

【0058】

参考例 24 2-[(ナフタレン-2-イルメチル)アミノ]エチル-カルバミン酸-t-ブチル

N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 t-ブチル 8.65 g (54 mmol)、2-ナフトアルデヒド 7.03 g (45 mmol)をジクロロエタン 180 mL に溶解し、その溶液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 14.3 g (67.5 mmol)を加え室温で 4 時間攪拌し、次いで反応液に飽和重曹水を加え反応を停止した。有機層を分離後、クロロホルムで水層を抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し

50

、標題化合物を淡黄色油状物として得た。(収量 10.26 g、収率 76%)

【0059】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 7.80-7.87 (3H, m), 7.74 (1H, s), 4.95 (1H, br), 3.95 (2H, s), 3.22-3.32 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 1.44 (9H, s).

MS (FAB): 301 (M+1)

【0060】

参考例 25 (2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)-ナフタレン-2-イルメチル-カルバミン酸アリル

参考例 24 の化合物 23.2 g (77.33 mmol) を 140 mL のテトラヒドロフランに溶解した。その溶液に炭酸カリウム 21.34 g (154.66 mmol) の水溶液 (80 mL) を加え氷冷した。反応液にクロロ炭酸アリル 9.55 g (79.27 mmol) を滴下し、その後室温で 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、淡黄色油状物を得た。(収量 29.7 g、100%)

10

【0061】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 7.78-7.84 (m, 3H), 7.60-7.73 (m, 1H), 7.26-7.50 (m, 3H), 5.91-6.02 (m, 1H), 5.22-5.36 (m, 2H), 4.69 (s, 4H), 3.27-3.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (FAB): 385 (M+1)

20

【0062】

参考例 26 (2-アミノエチル)-ナフタレン-2-イルメチル-カルバミン酸アリル

参考例 25 の化合物 29 g (77 mmol) を 100 mL のジクロロメタンに溶解し、その溶液にトリフルオロ酢酸 100 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジクロロメタン 100 mL を加え再度減圧下濃縮を行った。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し標題化合物を淡黄色油状物として得た。(収量 16.27 g、収率 74%)

【0063】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 7.77-7.86 (m, 3H), 7.61-7.74 (m, 1H), 7.29-7.55 (m, 3H), 5.83-6.03 (m, 1H), 5.16-5.40 (m, 2H), 4.68 (s, 4H), 4.25 (brs, 2H) 3.39-3.54 (m, 2H), 2.91-3.07 (m, 2H).

MS (FAB): 285 (M+1)

30

【0064】

参考例 27 N-{2-[(2-N-t-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾチアゾール-6-イル)カルボニル]-アミノエチル}-N-(2-ナフチルメチル)カルバミン酸アリル

参考例 26 の化合物 7.1 g (25 mmol)、2-N-t-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸 6.85 g (25 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (100 mL) に EDC 7.17 g (37.5 mmol)、HOBt 5.07 g (37.5 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液を水 500 mL に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で十分に洗浄した。風乾後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し標題化合物を無色結晶として得た。(収量 11.2 g、収率 80%)

40

【0065】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.26 (s, 1H), 7.77-7.89 (m, 5H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.32-7.49 (m, 3H), 5.88-5.98 (m, 1H), 5.14-5.33 (m, 2H), 4.64-4.75 (m, 4H), 3.54-3.68 (m, 4H), 1.61 (s, 9H).

MS (FAB): 561 (M+1)

【0066】

参考例 28 N-{2-[(2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-イル)カルボニル]-

50

アミノエチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバミン酸アリル

参考例 27 の化合物 5.5 g (9.8 mmol) をジクロロメタン 20 mL に溶解し、その溶液にトリフルオロ酢酸 10 mL を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を少量のクロロホルムに溶解し、その溶液に飽和重曹水を塩基性になるまで加えた。析出した結晶を濾取し、クロロホルムで洗浄した後減圧下乾燥し、標題化合物を無色結晶として得た。(収量 4.5 g、99%)

【 0 0 6 7 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 3H), 7.66-7.78 (m, 3H), 7.30-7.53 (m, 3H), 5.89-5.97 (m, 1H), 5.10-5.36 (m, 2H), 4.54-4.71 (m, 4H), 3.37-3.49 (m, 4H).

10

MS (FAB): 461(M+1)

【 0 0 6 8 】

参考例 29 { 2 - [(2 - アセチルアミノ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - ナフタレン - 2 - イルメチル - カルバミン酸アリル

参考例 28 の化合物 138 mg (0.3 mmol) 4 - ジメチルアミノピリジン 37 mg (0.3 mmol)、ジクロロメタン 10 mL の混合物に無水酢酸 92 mg (0.9 mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。3 mmol / L - 塩酸で反応液を洗浄後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、無色結晶として標題化合物を得た。(収量 137 mg、収率 91%)

20

【 0 0 6 9 】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.30 (s, 1H), 7.35-7.84 (m, 9H), 5.86-5.97 (m, 1H), 5.15-5.34 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 4H), 3.62-3.69 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).

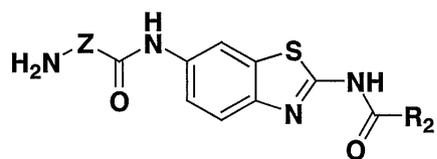
MS (FAB): 503(M+1)

【 0 0 7 0 】

参考例 23 の方法を用いて表 2 及び 3 に記載する参考例化合物を合成した。

【 0 0 7 1 】

【表 2】



参考例番号	Z	R ²	塩の種類
30	CH ₂		塩酸塩
31	CH ₂ CH ₂		トリフルオロ酢酸塩
32	CH ₂ CH ₂ CH ₂		トリフルオロ酢酸塩
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂	i-Pr	トリフルオロ酢酸塩
34	CH ₂ CH ₂ CH ₂		トリフルオロ酢酸塩
35	CH ₂ CH ₂ CH ₂		トリフルオロ酢酸塩
36		i-Pr	トリフルオロ酢酸塩
	ラセミ, シス		
37			トリフルオロ酢酸塩
	ラセミ, シス		
38			トリフルオロ酢酸塩
	ラセミ, シス		

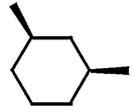
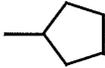
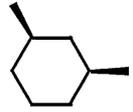
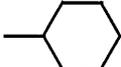
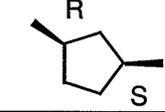
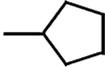
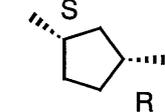
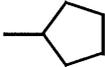
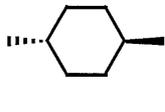
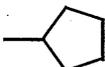
10

20

30

【0072】

【表 3】

参考例番号	Z	R ²	塩の種類
39	 ラセミ, シス		トリフルオロ酢酸塩
40	 ラセミ, シス		トリフルオロ酢酸塩
41			トリフルオロ酢酸塩
42			トリフルオロ酢酸塩
43	 トランス		トリフルオロ酢酸塩

10

20

【0073】

実施例 1 2 - [(シクロヘキサンカルボニル) アミノ] - N - 2 - [(2 - ナフチルメチル) アミノ] エチル - ベンゾチアゾール - 6 - カルボキサミド

参考例 5 の塩酸塩 (115 mg、0.3 mmol)、2 - ナフトアルデヒド (25 mg、0.24 mmol)、ジメチルホルムアミド 2 mL の混合物に、固相担持試薬である M P - トリアセトキシボロハイドライド (アルゴノートテクノロジー社製) 430 mg (0.9 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に 0.2 mmol 相当の P S - ベンズアルデヒド (アルゴノートテクノロジー社製) を加え更に 6 時間攪拌した。反応液を濾過し、陽イオン交換樹脂である M P - T s O H カートリッジ (アルゴノートテクノロジー社製) に一旦吸着後、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノールで順次洗浄し、その後 2 M アンモニア / メタノールで溶出した。アンモニア / メタノール溶液を減圧下濃縮することで高純度の粗生成物を得た。粗生成物を 1 g のシリカゲルカラムクロマトに付し標題化合物 43 mg (収率 37%) を得た。

30

【0074】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.26 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 5H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 6.95-7.04 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.18-2.01 (m, 10H).

40

LC-MS (APCI): 487 (M+1)

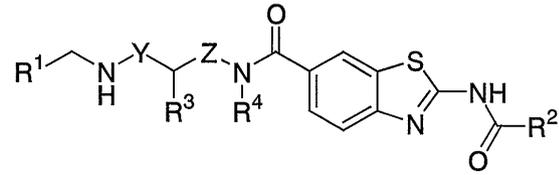
LC-Retention time 9.05 min.

【0075】

実施例 1 と同様の手法を対応するアミン、アルデヒドに適応したパラレル合成をおこなって、表 4 ~ 16 に記載する実施例 2 ~ 167 の化合物の合成を行った。いずれの化合物も LC - MS にて 95% 以上の純度を有することを確認した。

【0076】

【表 4】



実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
2		結合			437
3		結合			438
4		結合			505
5		結合			473
6		結合			467
7		結合			471, 473
8		結合			451
9		結合			482
10		結合			525
11		結合			513
12		結合			465
13		結合			479
14		結合			493

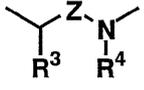
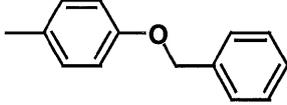
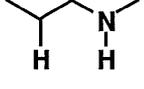
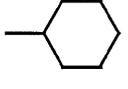
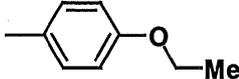
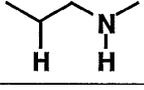
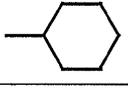
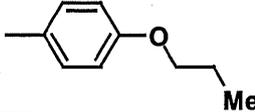
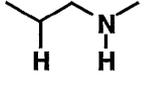
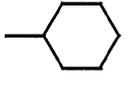
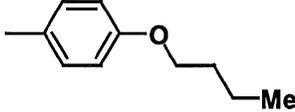
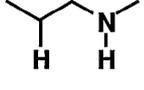
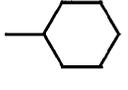
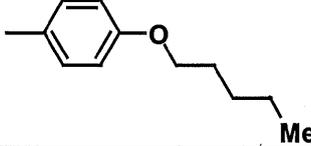
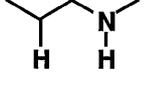
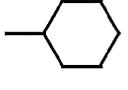
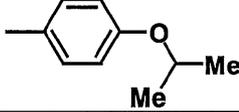
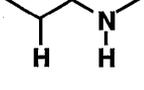
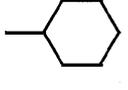
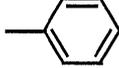
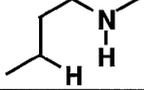
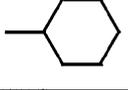
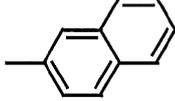
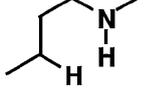
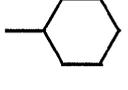
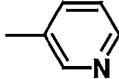
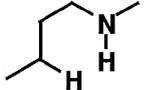
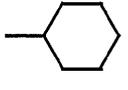
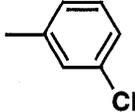
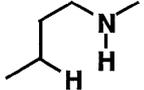
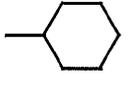
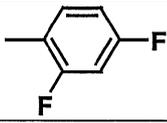
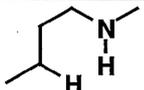
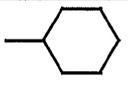
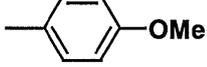
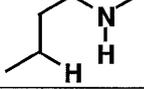
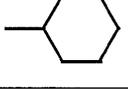
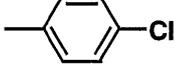
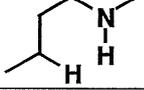
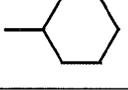
10

20

30

40

【表 5】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
15		結合			543
16		結合			481
17		結合			495
18		結合			509
19		結合			523
20		結合			495
21		結合			451
22		結合			501
23		結合			452
24		結合			519
25		結合			487
26		結合			481
27		結合			485, 487

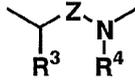
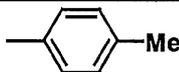
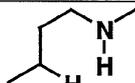
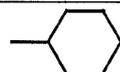
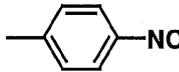
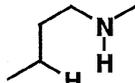
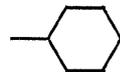
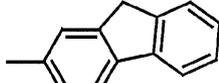
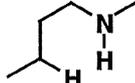
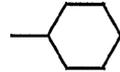
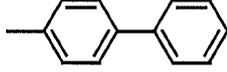
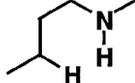
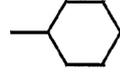
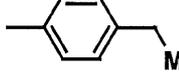
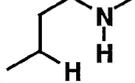
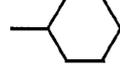
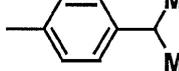
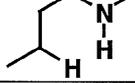
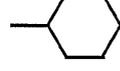
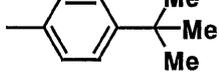
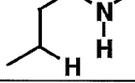
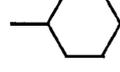
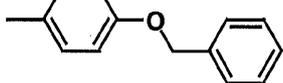
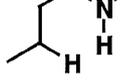
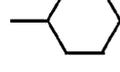
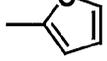
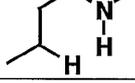
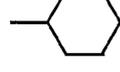
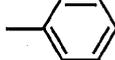
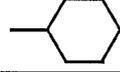
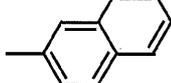
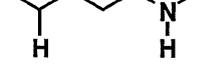
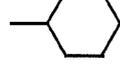
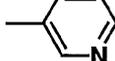
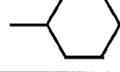
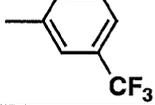
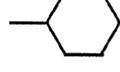
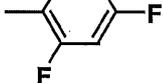
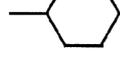
10

20

30

40

【表 6】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
28		結合			465
29		結合			496
30		結合			539
31		結合			527
32		結合			479
33		結合			493
34		結合			507
35		結合			557
36		結合			441
37		結合			465
38		結合			515
39		結合			466
40		結合			533
41		結合			501

10

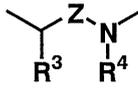
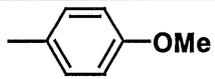
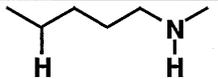
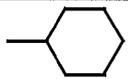
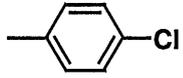
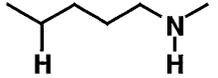
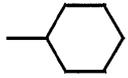
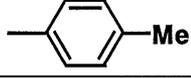
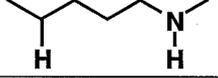
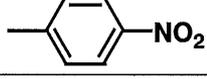
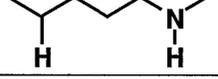
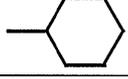
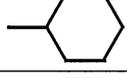
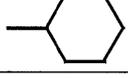
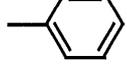
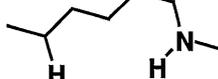
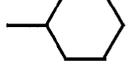
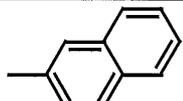
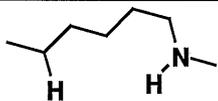
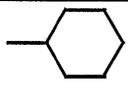
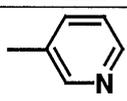
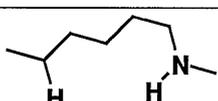
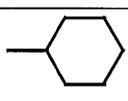
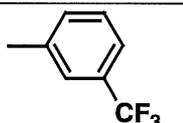
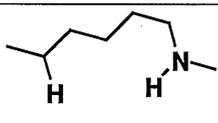
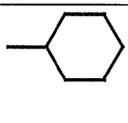
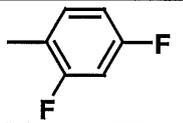
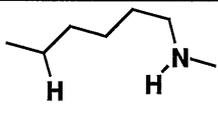
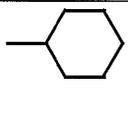
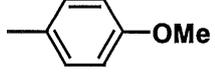
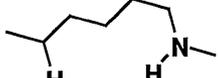
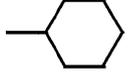
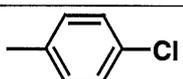
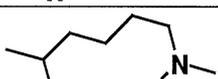
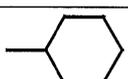
20

30

40

【0079】

【表 7】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
4 2		結合			4 9 5
4 3		結合			4 9 9, 5 0 1
4 4		結合			4 7 9
4 5		結合			5 1 0
4 6		結合			4 7 1
4 7		結合			4 7 9
4 8		結合			5 2 9
4 9		結合			4 8 0
5 0		結合			5 4 7
5 1		結合			5 1 5
5 2		結合			5 0 9
5 3		結合			5 1 4

10

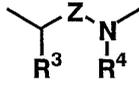
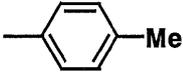
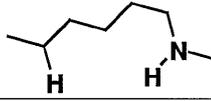
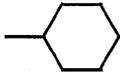
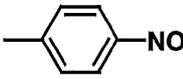
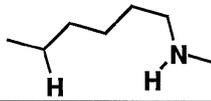
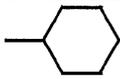
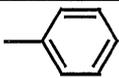
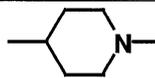
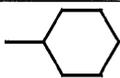
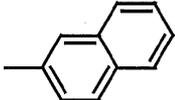
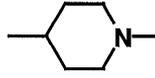
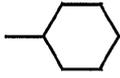
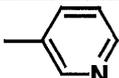
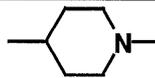
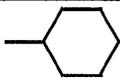
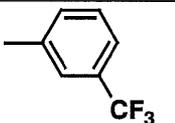
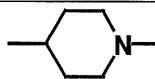
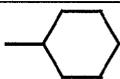
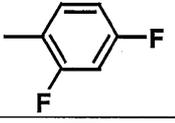
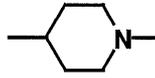
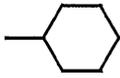
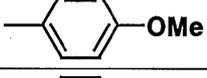
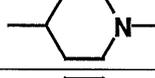
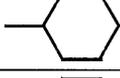
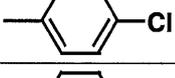
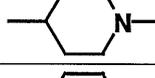
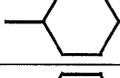
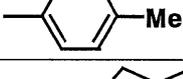
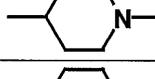
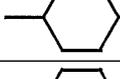
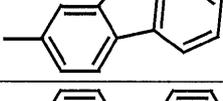
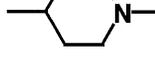
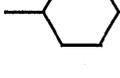
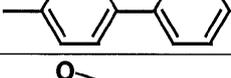
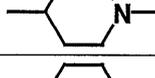
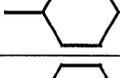
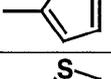
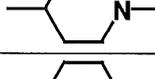
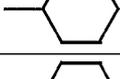
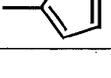
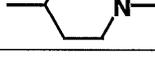
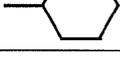
20

30

40

【 0 0 8 0 】

【表 8】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
54		結合			493
55		結合			524
56		結合			477
57		結合			527
58		結合			478
59		結合			545
60		結合			513
61		結合			507
62		結合			511, 513
63		結合			491
64		結合			565
65		結合			553
66		結合			467
67		結合			483

10

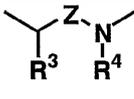
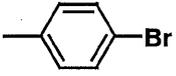
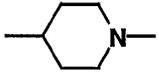
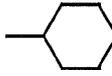
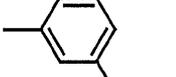
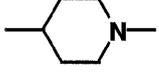
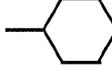
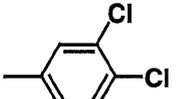
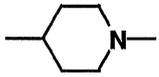
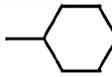
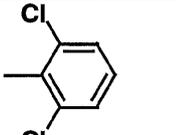
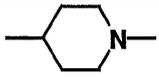
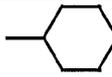
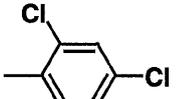
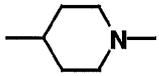
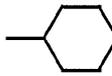
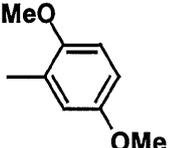
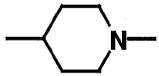
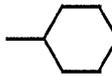
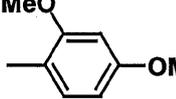
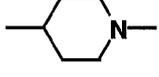
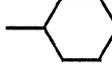
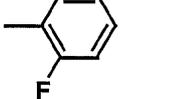
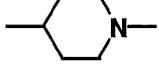
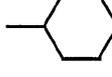
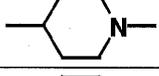
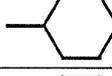
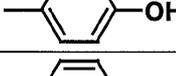
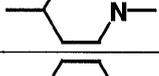
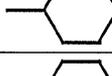
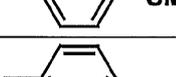
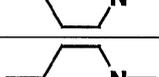
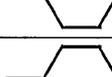
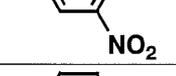
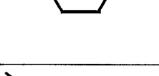
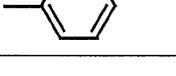
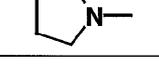
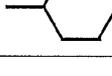
20

30

40

【0081】

【表 9】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
68		結合			555, 557
69		結合			511, 513
70		結合			545, 547, 549
71		結合			545, 547, 549
72		結合			545, 547, 549
73		結合			537
74		結合			537
75		結合			495
76		結合			495
77		結合			493
78		結合			523
79		結合			522
80		結合			463

10

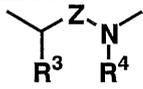
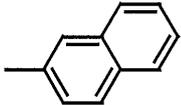
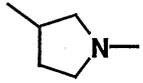
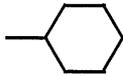
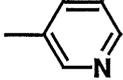
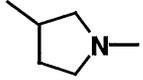
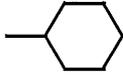
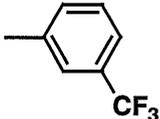
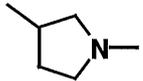
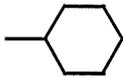
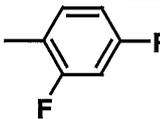
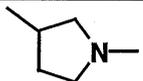
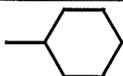
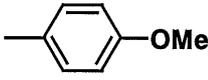
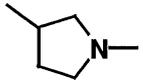
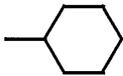
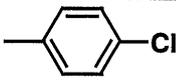
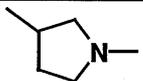
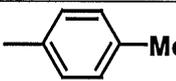
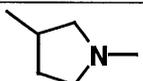
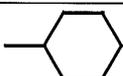
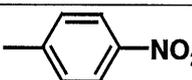
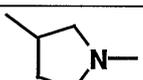
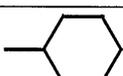
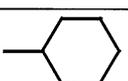
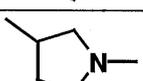
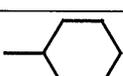
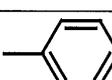
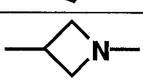
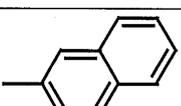
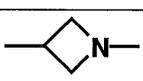
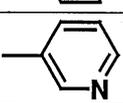
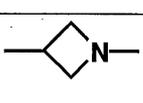
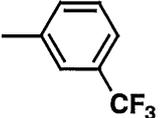
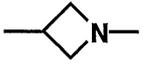
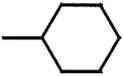
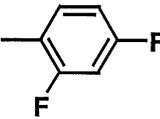
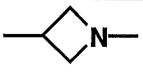
20

30

40

【0082】

【表 10】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
8 1		結合			5 1 3
8 2		結合			4 6 4
8 3		結合			5 3 1
8 4		結合			4 9 9
8 5		結合			4 9 3
8 6		結合			4 9 7, 4 9 9
8 7		結合			4 7 7
8 8		結合			5 0 8
8 9		結合			4 6 9
9 0		結合			4 4 9
9 1		結合			4 9 9
9 2		結合			4 5 0
9 3		結合			5 1 7
9 4		結合			4 8 5

10

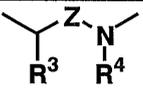
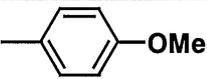
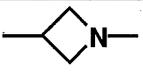
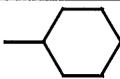
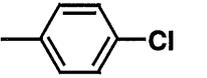
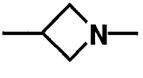
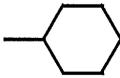
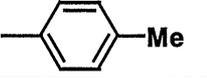
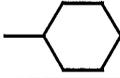
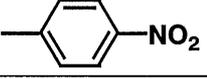
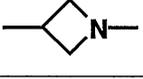
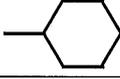
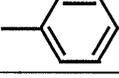
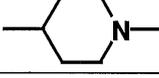
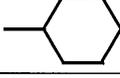
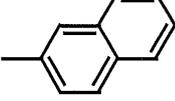
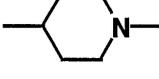
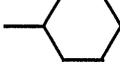
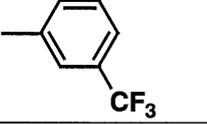
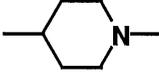
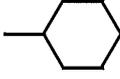
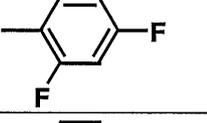
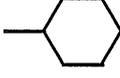
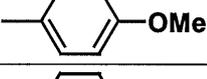
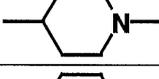
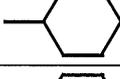
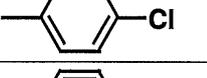
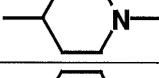
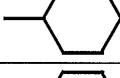
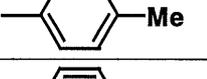
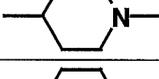
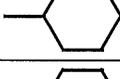
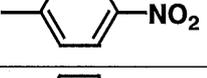
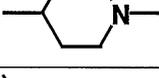
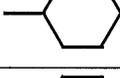
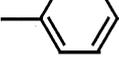
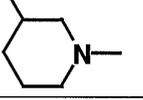
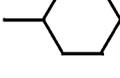
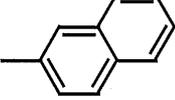
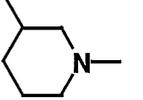
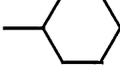
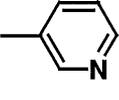
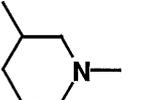
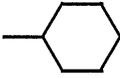
20

30

40

【 0 0 8 3 】

【表 1 1】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
95		結合			479
96		結合			483, 485
97		結合			463
98		結合			494
99		CH ₂			491
100		CH ₂			541
101		CH ₂			559
102		CH ₂			527
103		CH ₂			521
104		CH ₂			525, 527
105		CH ₂			505
106		CH ₂			536
107		結合			477
108		結合			527
109		結合			478

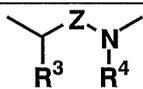
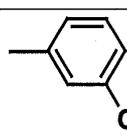
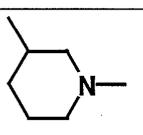
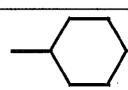
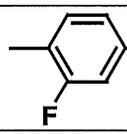
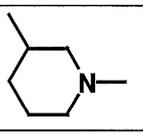
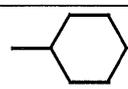
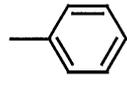
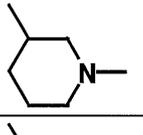
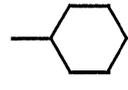
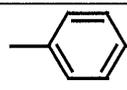
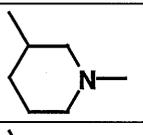
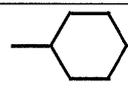
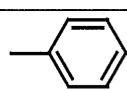
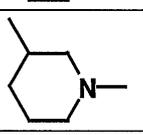
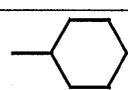
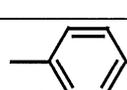
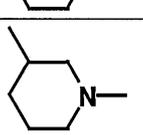
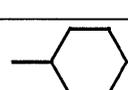
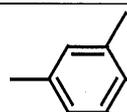
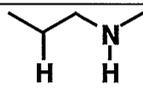
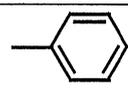
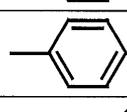
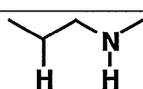
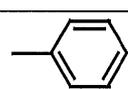
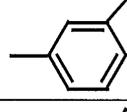
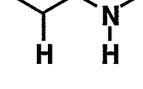
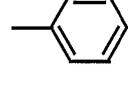
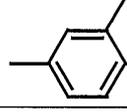
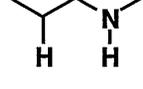
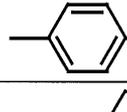
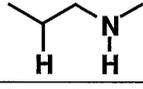
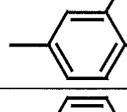
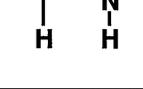
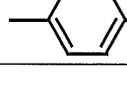
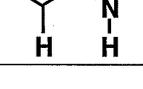
10

20

30

40

【表 1 2】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
1 1 0		結合			5 4 5
1 1 1		結合			5 1 3
1 1 2		結合			5 0 7
1 1 3		結合			5 1 1, 5 1 3
1 1 4		結合			4 9 1
1 1 5		結合			5 2 2
1 1 6		結合			4 8 1
1 1 7		結合			5 0 7
1 1 8		結合			5 1 9
1 1 9		結合		E t	4 3 3
1 2 0		結合		E t	4 5 9
1 2 1		結合		i - P r	4 4 7
1 2 2		結合		i - P r	4 7 3

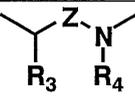
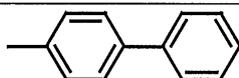
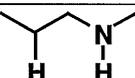
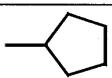
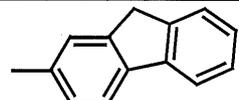
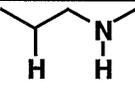
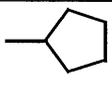
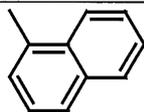
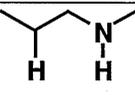
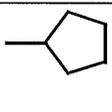
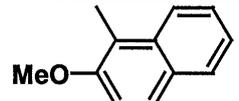
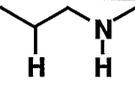
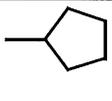
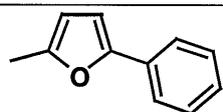
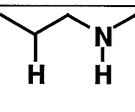
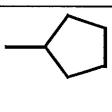
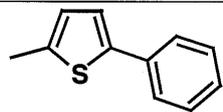
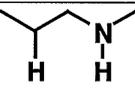
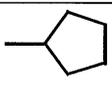
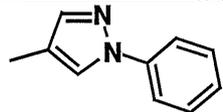
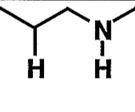
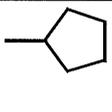
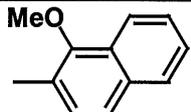
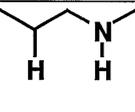
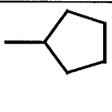
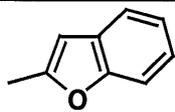
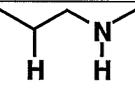
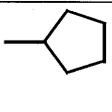
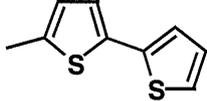
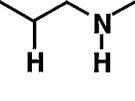
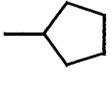
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
1 2 3		結合			4 9 9
1 2 4		結合			5 1 1
1 2 5		結合			4 7 3
1 2 6		結合			5 0 3
1 2 7		結合			4 8 9
1 2 8		結合			5 0 5
1 2 9		結合			4 8 9
1 3 0		結合			5 0 3
1 3 1		結合			4 6 3
1 3 2		結合			5 1 1

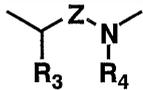
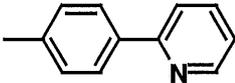
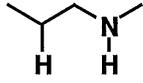
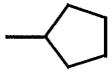
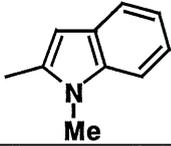
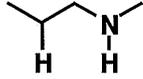
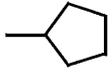
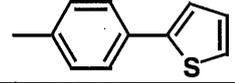
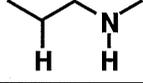
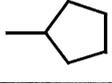
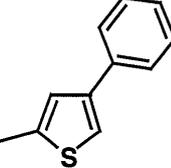
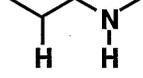
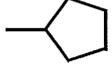
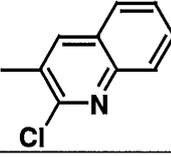
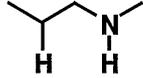
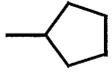
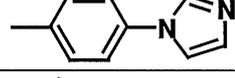
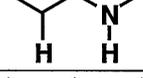
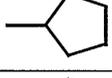
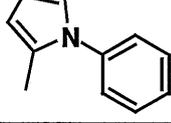
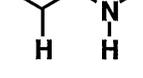
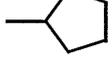
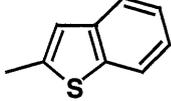
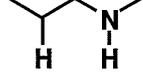
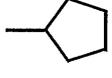
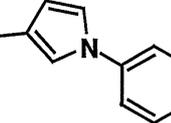
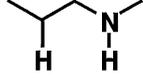
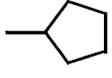
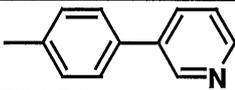
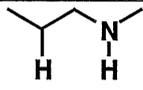
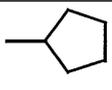
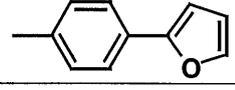
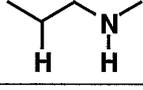
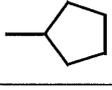
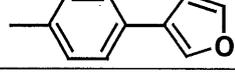
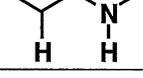
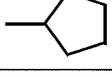
10

20

30

【 0 0 8 6 】

【表 1 4】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
133		結合			500
134		結合			476
135		結合			505
136		結合			505
137		結合			508, 510
138		結合			489
139		結合			488
140		結合			479
141		結合			488
142		結合			500
143		結合			489
144		結合			489

10

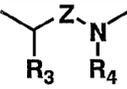
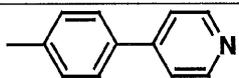
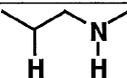
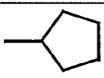
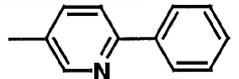
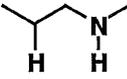
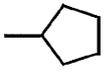
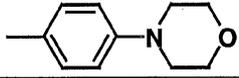
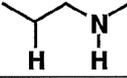
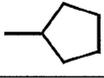
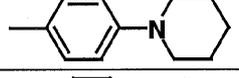
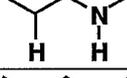
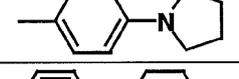
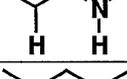
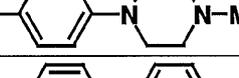
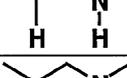
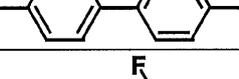
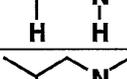
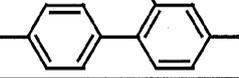
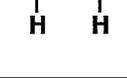
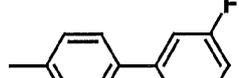
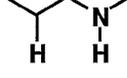
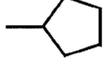
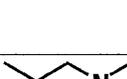
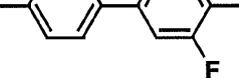
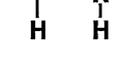
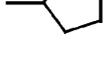
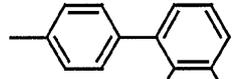
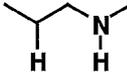
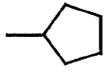
20

30

40

【0087】

【表 15】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
145		結合			500
146		結合			500
147		結合			508
148		結合			506
149		結合			492
150		結合			521
151		結合			517
152		結合			535
153		結合			535
154		結合			535
155		結合			535
156		結合			535

10

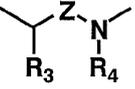
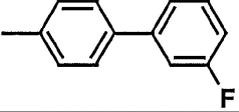
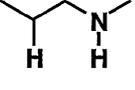
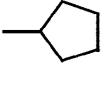
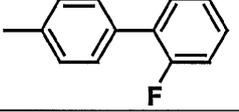
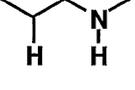
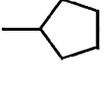
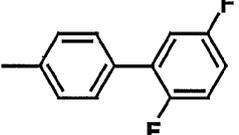
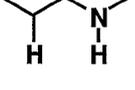
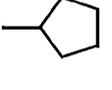
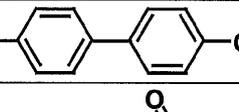
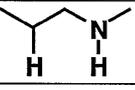
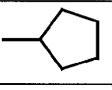
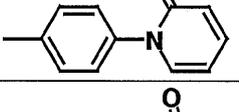
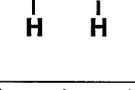
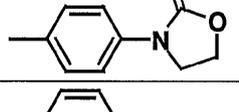
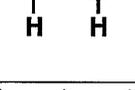
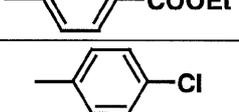
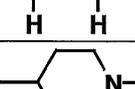
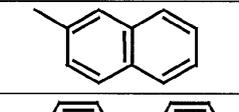
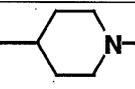
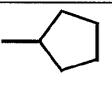
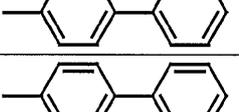
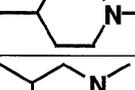
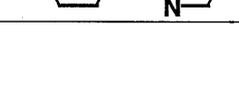
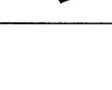
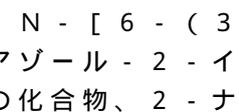
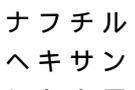
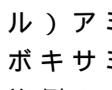
20

30

40

【0088】

【表 16】

実施例 番号	R ¹	Y		R ²	MS (APCI) M+H
157		結合			517
158		結合			517
159		結合			535
160		結合			533, 535
161		結合			516
162		結合			508
163		結合			571
164		CH ₂			511, 513
165		CH ₂			527
166		CH ₂			553
167		結合			554

10

20

30

【0089】

実施例 168 N-[6-(3-[(2-ナフチルメチル)アミノ]プロパノイルアミノ)-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロヘキサンカルボキサミド 40

参考例 23 の化合物、2-ナフトアルデヒドを用い実施例 1 に記載した方法に順じて反応を行い標題化合物を得た。

【0090】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 10.70 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 4H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 1H), 1.20-1.97 (m, 10H).

MS (FAB): 487 (M+1)

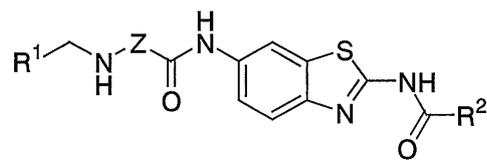
【0091】

実施例 168 と同様の手法を対応するアミン、アルデヒドを用いて行い、表 17 ~ 表 2 50

2に記載する実施例168～219の化合物の合成を行った。

【0092】

【表17】



実施例 番号	R ¹	Z	R ²	MS (APCI) M+H
168		CH ₂ CH ₂		513
169		CH ₂ CH ₂		525
170		CH ₂		473
171		CH ₂		499
172		CH ₂		511

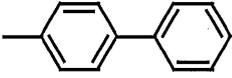
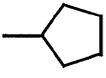
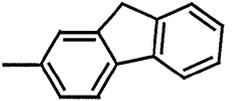
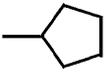
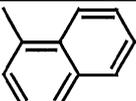
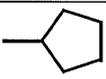
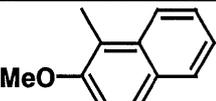
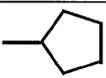
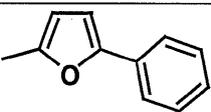
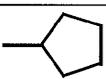
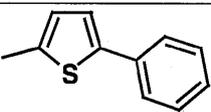
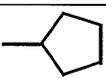
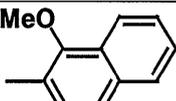
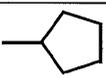
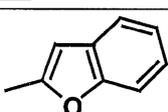
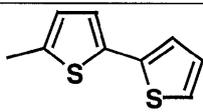
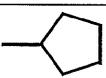
10

20

【0093】

30

【表 18】

実施例 番号	R ¹	Z	R ²	MS (APCI) M+H
173		CH ₂ CH ₂		499
174		CH ₂ CH ₂		511
175		CH ₂ CH ₂		473
176		CH ₂ CH ₂		503
177		CH ₂ CH ₂		489
178		CH ₂ CH ₂		505
179		CH ₂ CH ₂		503
180		CH ₂ CH ₂		463
181		CH ₂ CH ₂		511

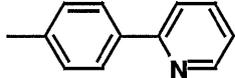
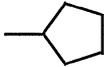
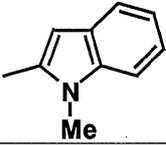
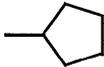
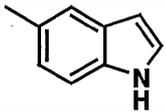
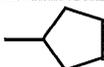
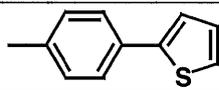
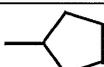
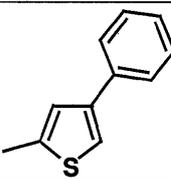
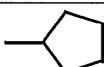
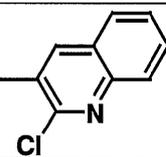
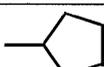
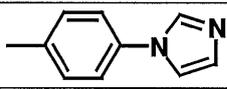
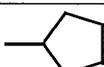
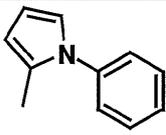
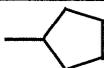
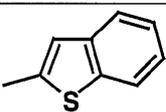
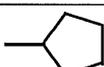
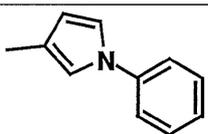
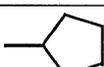
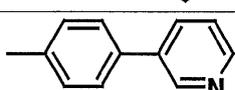
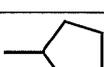
10

20

30

【0094】

【表 19】

実施例 番号	R ¹	Z	R ²	MS (APCI) M+H
182		CH ₂ CH ₂		500
183		CH ₂ CH ₂		476
184		CH ₂ CH ₂		462
185		CH ₂ CH ₂		505
186		CH ₂ CH ₂		505
187		CH ₂ CH ₂		508, 510
188		CH ₂ CH ₂		489
189		CH ₂ CH ₂		488
190		CH ₂ CH ₂		479
191		CH ₂ CH ₂		488
192		CH ₂ CH ₂		500

10

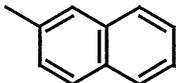
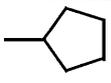
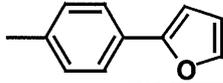
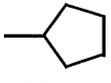
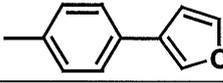
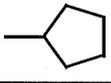
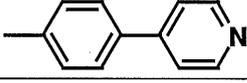
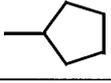
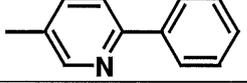
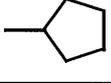
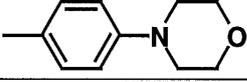
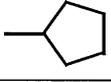
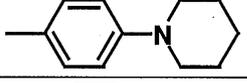
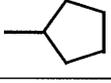
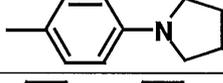
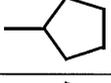
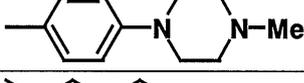
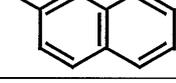
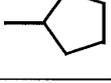
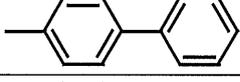
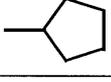
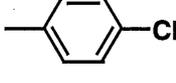
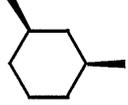
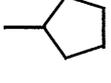
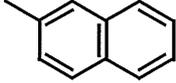
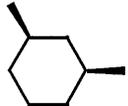
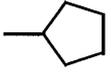
20

30

40

【0095】

【表 20】

実施例番号	R ¹	Z	R ²	MS (APCI) M+H
193		CH ₂ CH ₂		473
194		CH ₂ CH ₂		489
195		CH ₂ CH ₂		489
196		CH ₂ CH ₂		500
197		CH ₂ CH ₂		500
198		CH ₂ CH ₂		508
199		CH ₂ CH ₂		506
200		CH ₂ CH ₂		492
201		CH ₂ CH ₂		521
202		CH ₂ CH ₂ CH ₂		487
203		CH ₂ CH ₂ CH ₂		513
204		 ラセミ, シス		511, 513
205		 ラセミ, シス		527

10

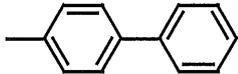
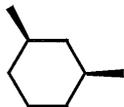
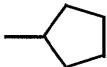
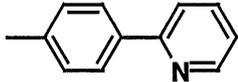
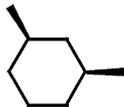
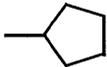
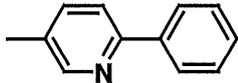
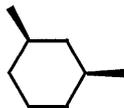
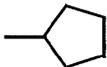
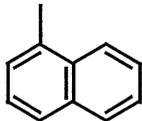
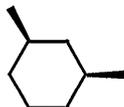
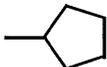
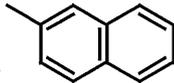
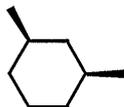
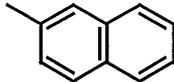
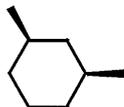
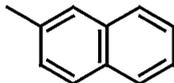
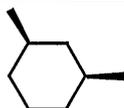
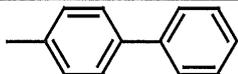
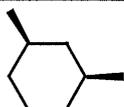
20

30

40

【0096】

【表 2 1】

実施例 番号	R ¹	Z	R ²	MS (APCI) M+H
206		 ラセミ, シス		553
207		 ラセミ, シス		554
208		 ラセミ, シス		554
209		 ラセミ, シス		527
210		 ラセミ, シス		499
211		 ラセミ, シス		513
212		 ラセミ, シス	i-Pr	501
213		 ラセミ, シス		525

10

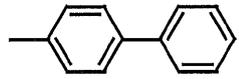
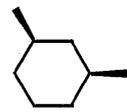
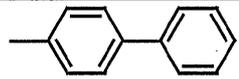
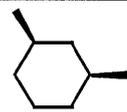
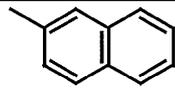
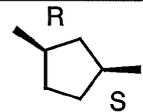
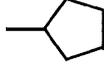
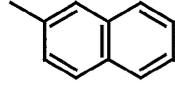
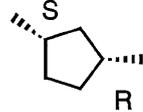
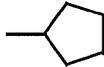
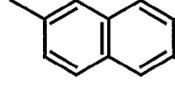
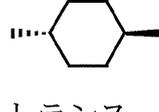
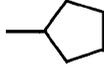
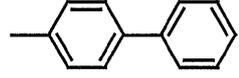
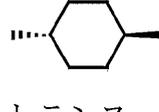
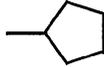
20

30

40

【0097】

【表 2 2】

実施例 番号	R ¹	Z	R ²	MS (APCI) M+H
214		 ラセミ, シス		539
215		 ラセミ, シス	i-Pr	527
216		 R S		513
217		 S R		513
218		 トランス		527
219		 トランス		553

10

20

30

【0098】

実施例 220 2-(アセチルアミノ)-N-2-[(2-ナフチルメチル)アミノ]エチル-ベンゾチアゾール-6-カルボキサミド

参考例 29 の化合物 50 mg (0.1 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 6 mg (0.005 mmol)、固相担持バルビツール酸 100 mg (0.1 mmol) に無水テトラヒドロフラン 1 mL を加え、アルゴン気流下 50 で 12 時間攪拌した。反応液を濾過し、ポリスチレン樹脂をテトラヒドロフランで洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を 1 g のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで標題化合物を無色結晶として得た。(収量 33 mg、収率 79%)

40

【0099】

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.24 (s, 1H), 7.65-7.84 (m, 6H), 7.43-7.52 (m, 3H), 3.98-4.04 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

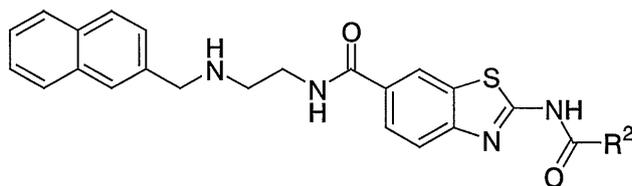
MS (FAB): 419(M+1)

【0100】

参考例 29 と同様の方法により調製した中間体を用い、実施例 220 に記載した方法で反応を行って、表 2 3 及び 2 4 に記載する実施例 221 ~ 240 の化合物を得た。

【0101】

【表 2 3】



実施例 番号	R ²	MS (APCI) M+H
2 2 1		4 8 9
2 2 2		4 7 3
2 2 3		4 5 9
2 2 4		5 1 5, 5 1 7
2 2 5		5 4 9, 5 5 1, 5 5 3
2 2 6		5 4 9, 5 5 1, 5 5 3
2 2 7		4 8 2
2 2 8		4 8 3
2 2 9		5 1 6, 5 1 8
2 3 0		5 4 1
2 3 1		5 5 3
2 3 2		5 4 9

10

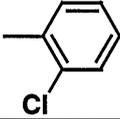
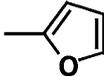
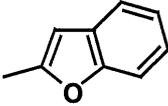
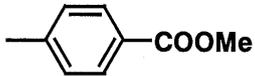
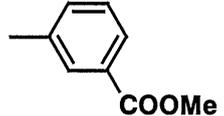
20

30

40

【 0 1 0 2 】

【表 2 4】

実施例番号	R ²	MS (APCI) M+H
233	Me	419
234	i-Pr	447
235		445
236		515, 517
237		471
238		521
239		521
240		539

10

20

【0103】

実施例 241

抗真菌効果の測定を、以下の各試験法を用いて行った。

30

1. *Candida albicans* 及び *H. sapiens* N-ミリスチル転移酵素阻害試験

1-1. *Candida albicans* 及び *H. sapiens* の組換え型 N-ミリスチル転移酵素の調製

組換え型酵素の調製は、公知の方法 (Rajala V.S.; Raju S.S.; Rajendra K.S.; Protein Expr. Purif. 1996, 7, 431 参照) に基づいて、以下の通り行った。

Candida albicans 又は *H. sapiens* の N-ミリスチル転移酵素遺伝子を大腸菌用発現ベクター pET-15b (Novagen: 69661-3) に挿入し、それぞれの発現ベクターを構築した。大腸菌による蛋白質発現後、大腸菌を破砕し、メタルアフィニティークロマトグラフィーにより、それぞれの N-ミリスチル転移酵素を獲得した。

40

【0104】

1-2. *Candida albicans* 及び *H. sapiens* N-ミリスチル転移酵素阻害試験

酵素阻害試験は、公知の方法 (Dwight t.; Luis g.; PNAS 1986, 83, 2812 参照) に基づいて、以下の通り行った。

被験化合物溶液: 被験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して、最高 10^{-4} mol/L の 1% DMSO 溶液から適宜希釈系列を作製し、反応溶液へ添加した。

酵素阻害試験: 反応緩衝液 (10 mM Tris-HCl, pH 7.4 / 1 mmol /

50

L dithiothreitol / 5 mmol / L MgCl₂ / 0.1 mmol / L EGTA / 0.01% Triton X - 100) 100 μL 中に、 [³H] Myr - C o A (7.4 kBq / 最終濃度 35.7 nmol / L)、基質ペプチド (最終濃度 10 μmol / L)、及び各種濃度の被験化合物を加えて 30 で 10 分プレインキュベーションした後、*Candida albicans* は *H. sapiens* の組換え型酵素を加えて酵素反応を行った。30 で 10 ~ 20 分間反応後、10% TCA を含むメタノール 100 μL を加えて反応を停止し、反応チューブを氷浴上に放置した。反応液より HPLC にて反応産物を分画後、液体シンチレーションカウンターにより反応産物を定量し、被験化合物の各種濃度における阻害率より、被験化合物の 50% 阻害濃度 IC₅₀ を算出した。

10

【0105】

2. 抗真菌活性測定

Candida albicans に対する *in vitro* 抗真菌活性の測定

NCCLS protocol M27 - A2 に従い以下の操作を行った。

被験化合物溶液：被験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して最高 3.2 mg / mL の溶液とし、DMSO にて希釈して 2 倍希釈系列を作成した。それらの溶液を試験培地へ終濃度 1% (V / V) の割合で添加した。

試験培地：RPMI 1640 10.44 g を蒸留水 900 mL に溶解後、MOP buffer (0.165 mol / L) を加えて溶解した。次に、5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 7.0 に調整した後、蒸留水を加えて 1000 mL とし、ろ過滅菌して用いた。

20

接種菌液：*C. albicans* ATCC 90028 及び *C. krusei* ATCC 6258 を Sabouraud dextrose 寒天培地にて 35 で 24 時間培養後、同条件下でさらに 1 回継代培養し、直径 1 mm 以上のコロニー 5 個を採取して 5 mL の滅菌生理食塩水に懸濁した。この懸濁液の吸光度を McFarland 0.5 になるように調整した後、試験培地で 1000 倍希釈し接種菌液とした。

抗真菌活性測定：試験培地による検体の各濃度希釈液を 96 穴丸底マイクロプレートの各ウエルに 100 μL ずつ分注し、上記の接種菌液 100 μL を加え (最終菌濃度：0.5 ~ 2.5 × 10³ cells / mL)、35 で 48 時間培養した。培養終了後、600 nm の吸光度を測定し、薬剤無添加対照と比較して 80% 以上菌の生育を抑制した最小薬剤濃度を MIC] (μg / mL) とした。

30

【0106】

本発明のベンゾチアゾール誘導体のカルシウム N - ミリスチル転移酵素阻害作用 (IC₅₀ 値) は、概ね 0.02 ~ 100 μmol / L の範囲であった。一方ヒト N - ミリスチル転移酵素 (NMT) に対する作用は非常に弱く真菌選択性が高いことが確認された。測定結果を表 25 に示す。

【0107】

【表 2 5】

実施例番号	CaNMT	HsNMT
	IC ₅₀ (μmol/L)	10 μmol/Lでの阻害率
1	0.034	49
22	0.11	61
38	0.074	43
48	0.3	46
57	0.5	27
81	0.097	36
100	0.026	32
205	0.0012	61
210	0.0024	—
211	0.0023	—

10

20

【0108】

C. albicans ATCC 90028及びC. krusei ATCC 6258に対する抗真菌作用の測定結果を表26に示す。

【0109】

【表 2 6】

実施例番号	MIC (μg/mL)	
	C. albicans ATCC90028	C. krusei ATCC6258
18	16	8
35	16	8
104	8	>32
105	16	>32
124	4	8
205	0.4	>12.5
210	1.56	>12.5
211	0.79	>12.5

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	

- (74)代理人 100089048
弁理士 浅野 康隆
- (74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ
- (74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木
- (72)発明者 山崎 和応
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内
- (72)発明者 金子 泰史
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内
- (72)発明者 榎原 真二
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内
- (72)発明者 安野 和浩
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内
- (72)発明者 諏訪 紀衛
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内
- (72)発明者 石田 和也
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内
- (72)発明者 仲澤 今日子
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内

F ターム(参考) 4C033 AE14 AE16 AE17 AE20
4C063 AA01 AA03 BB09 CC62 CC75 CC76 CC78 CC92 CC94 DD02
DD03 DD04 DD06 DD10 DD12 DD14 DD22 DD25 DD29 DD52
DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZB32 ZC20