

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年10月20日 (20.10.2005)

PCT

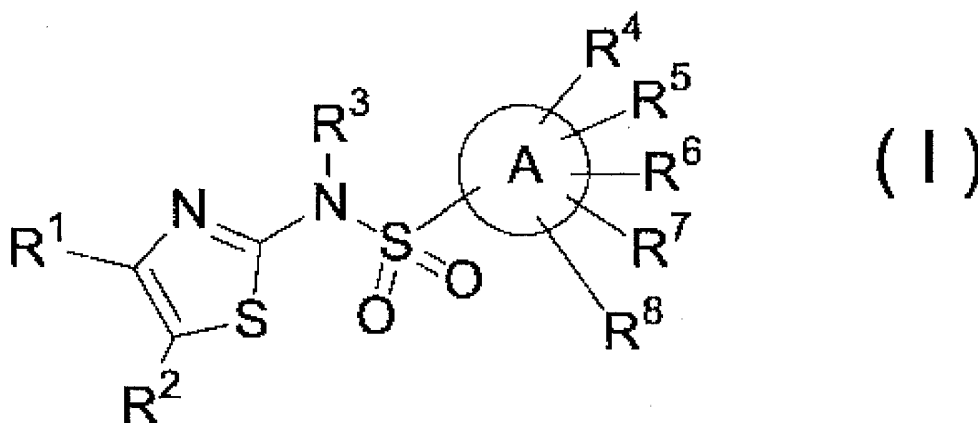
(10) 国際公開番号
WO 2005/097764 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 277/20, A61K 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, A61P 3/04, 43/00, C07D 277/52, 417/12, 417/14
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/007106
- (22) 国際出願日: 2005年4月6日 (06.04.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2004-113205 2004年4月7日 (07.04.2004) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
- [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 福島浩 (FUKUSHIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高橋正人 (TAKAHASHI, Masato) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 毒島剛 (BUSUJIMA, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 河口尚則 (KAWAGUCHI, Takanori) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チアゾール誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound having a sufficient curative effect because of its 11β-HSD1 inhibitory actions and thus is satisfactory as a pharmaceutical drug. Specifically disclosed are a thiazole derivative represented by the formula (I) below and pharmaceutically acceptable salts thereof. [In the formula (I), R¹ represents an adamantane-1-yl group or the like; R² represents a hydrogen atom or the like; R³ represents a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, an isobutyl group, a 4-methoxybenzyl group, a 2-hydroxy-ethyl group, a carbamoylmethyl group or the like; ring A represents a phenyl group or the like; and R⁴-R⁸ respectively represent a hydrogen atom or a substituent.]

(57) 要約: 本発明は、11β-HSD1阻害作用による十分な治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物を提供することを目的とする。上記課題は、例えば下記式(1)で表されるチアゾール誘導体、又はその薬学的に許容される塩などにより解決される。「化学式を挿入」[式(1)中、R¹は、アダマンタン-1-イル基などであり、R²は、水素原子などであり、R³は、水素原子、メチル基、エチル基、イソブチル基、4-メトキシベンジル基、2-ヒドロキシ-エチル基、又はカルバモイルメチル基などであり、A環はフェニル基などであり、R⁴~R⁸は水素原子、又は置換基である。]



WO 2005/097764 A1



(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書
チアゾール誘導体

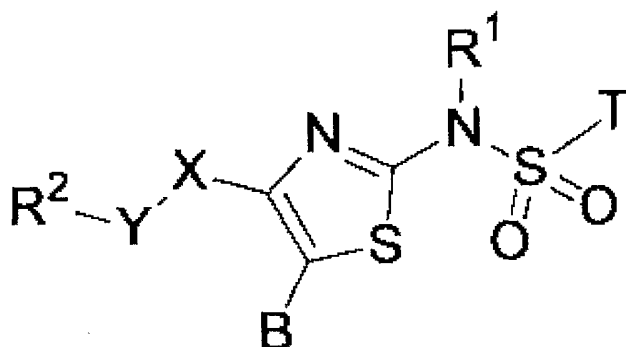
技術分野

本発明は、 11β -HSD1 (11β -ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼタイプ 1) 阻害剤として有用な新規チアゾール誘導体、その医薬上許容される塩、及びその溶媒和物などに関する。

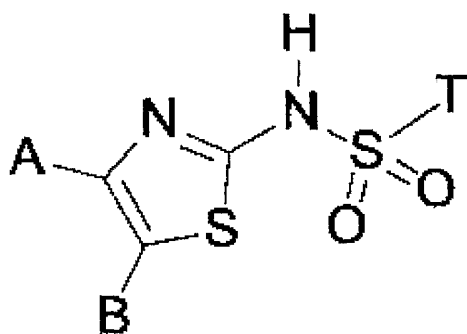
背景技術

11β -HSD1 は、コルチゾンを経コルチゾールへ変換する酵素である。 11β -HSD1 は、肝臓、内臓脂肪などで発現し、細胞内のコルチゾール濃度を各臓器レベルで増幅するファクターとして機能すると考えられている。 11β -HSD1 は、肝臓において糖の新生に関与することが示唆されている。このため、 11β -HSD1 の活性を阻害すると、肝臓における糖の新生を抑制できると期待される。更に 11β -HSD1 は、内臓脂肪の蓄積に関係していることが示唆されている。このため、 11β -HSD1 の活性を阻害すると、内臓脂肪の蓄積を抑制できると期待される。 11β -HSD1 の阻害剤として、Barf Tらの報告 (J Med Chem. 2002 :3813-5)、WO 01/090090、WO 01/090091、WO 01/090092 WO 01/090093、WO 01/090094、WO 03/043999 に記載されているチアゾール誘導体が知られている。

WO 01/090090 (特許文献 1) には、以下の式で表されるチアゾール誘導体を含む 11β -HSD1 阻害剤が開示されている。下記式において、Xは、メチレン基、又はカルボニル基であり；-Yは、メチレン基、カルボニル基、又は単結合であり；-R²は、C₁~C₆アルキルなどである (同公報第 6 頁第 9 行目~第 8 頁第 11 行目)。

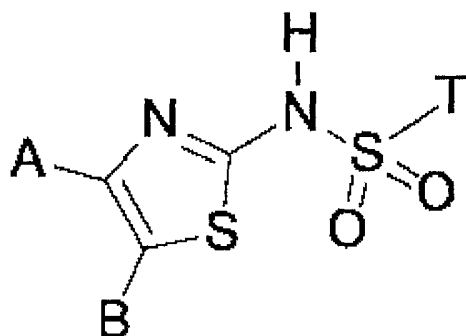


WO 01/090091 (特許文献 2) には、以下の式で表されるチアゾール誘導体を含む 11β -HSD1 阻害剤が開示されている。下記式において、A は、アルキル基、ビニル基、又は 3-(エチル-3-メチルブタネート) である。



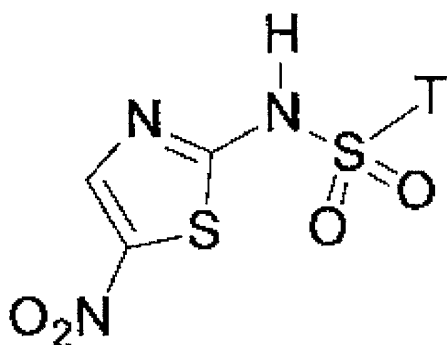
5

WO 01/090092 (特許文献 3) には、以下の式で表されるチアゾール誘導体を含む 11β -HSD1 阻害剤が開示されている。下記式において、A は、置換基を有してもよいアリール基、又はヘテロアリール環である (同公報第 6 頁第 26 行目~第 8 頁第 7 行目)。

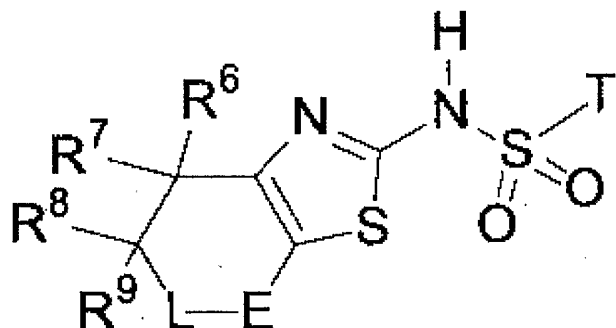


10

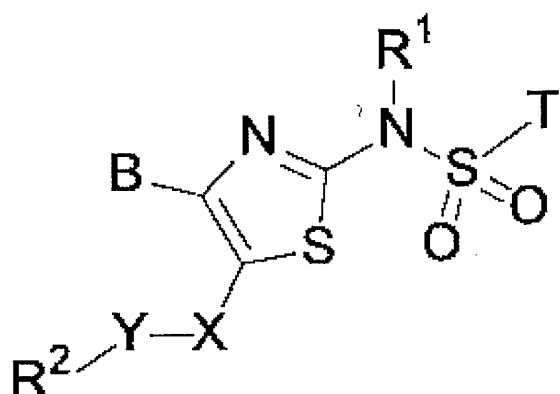
WO 01/090093 (特許文献 4) には、以下の式で表されるチアゾール誘導体を含む 11β -HSD1 阻害剤が開示されている。下記式からわかるとおり、この文献に開示されるチアゾール環の 4 位は無置換である。



- 5 WO 01/090094 (特許文献 5) には、以下の式で表されるチアゾール誘導体を含む 11β -HSD1 阻害剤が開示されている。

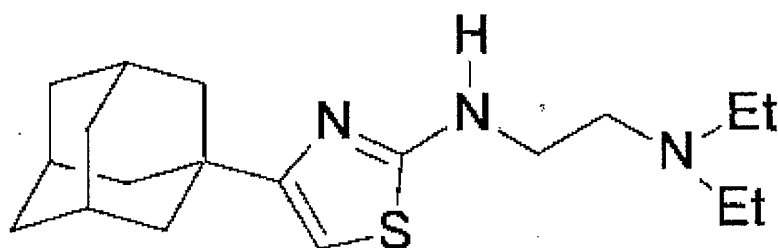


- 10 WO 03/043999 (特許文献 6) には、以下の式で表されるチアゾール誘導体を含む 11β -HSD1 阻害剤が開示されている。下記式において、B は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル、又はジメチルアミノメチル基である (同公報第 6 頁第 25 行目～第 8 頁第 22 行目)。



すなわち、アダマンチル基を有するチアゾール誘導体を含有する 11 β -HSD1 阻害剤は知られていない。

5 なお、11 β -HSD1 阻害剤ではないが、アダマンチル基を有するチアゾール誘導体として、以下の化合物が知られている（特許文献 7（米国特許明細書 No. 5, 378, 706, 第 13 及び第 14 欄）。下記式からもわかるとおり、この化合物には、スルホニル基（-SO₂-）が存在しない。



[特許文献 1] WO 01/090090

10 [特許文献 2] WO 01/090091

[特許文献 3] WO 01/090092

[特許文献 4] WO 01/090093

[特許文献 5] WO 01/090094

[特許文献 6] WO 03/043999

15 [特許文献 7] 米国特許明細書 No. 5, 378, 706

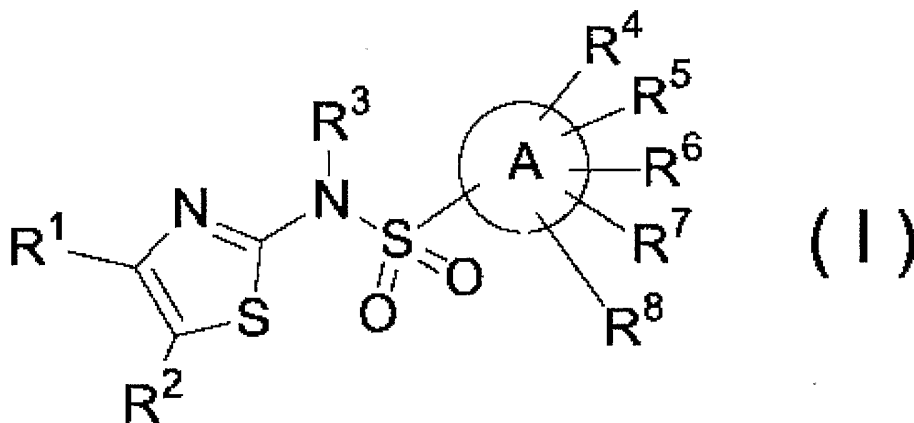
[非特許文献 1] J Med Chem. 2002 :3813-5

発明の開示

上記に説明した公知の 11β -HSD1 阻害剤は、阻害活性が十分とはいえず医薬品として満足できるものではない。このため、 11β -HSD1 阻害作用による十分な治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物の開発が望まれている。

- 5 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討を重ねた結果、アダマンチル基を有する特定のチアゾール誘導体が優れた 11β -HSD1 阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下の新規チアゾール誘導体、その医薬上許容される塩、及びその溶媒和物などに関する。



10

[式中、

R^1 は、アダマンチル基、又は「水酸基、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、及び $C_1\sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる1～3個の置換基を有するアダマンチル基を表し；

- 15 R^2 は、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルコキシカルボニル基、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、又は「水酸基、ハロゲン原子、及び $C_1\sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる1～3個の置換基を有する $C_1\sim C_5$ アルキル基を表し；

- 20 R^3 は、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基；又は「水酸基、カルバモイル基、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_5$ アルコキシフェニル基、アミノ基、 $C_1\sim C_5$ アルキルアミノ基、 $C_1\sim C_5$ ジアルキルアミノ基及び $C_1\sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる1～3個の置換基を有する $C_1\sim C_5$ アルキル基を表し；

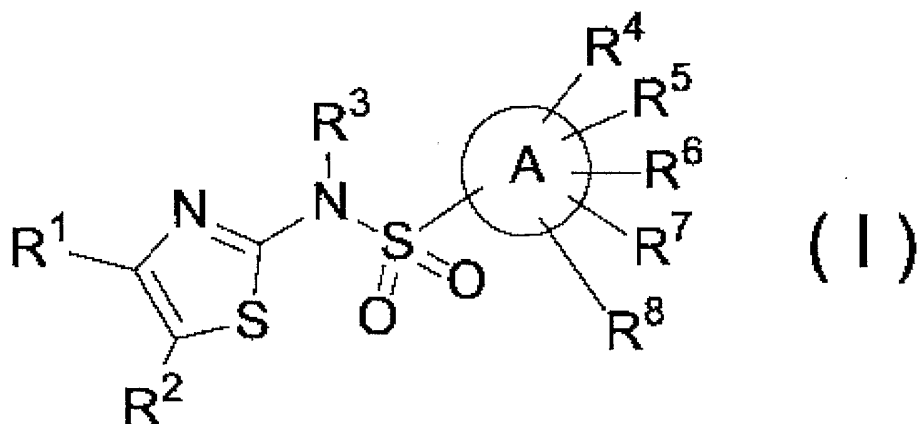
A環はアリール基またはヘテロアリール基を表し；

- R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、式 $-X^1-X^2-X^3$ （式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-NX^4-$ 、式 $-CO-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-$ 、式 $-NX^4-CO-O-$ 、式 $-SO_2-NX^4-$ 、式 $-NX^4-SO_2-$ 、式 $-CO-O-$ または式 $-O-CO-$ を表し； X^2 は、単結合、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^3 および X^4 は、それぞれ、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基または脂環式ヘテロ環基を表す。ただし、 X^2 、 X^3 および X^4 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。））、又は、式 $-X^1-X^5-X^6$ （式中、 X^1 は、前記と同義であり； X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^6 は、式 $-OX^7$ 、式 $-NX^7X^8$ 、式 $-CO-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-CO-X^7$ 、式 $-SO_2-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-SO_2-X^8$ 、式 $-CO-O-X^7$ または式 $-O-CO-X^7$ を表し； X^7 および X^8 は、それぞれ、水素原子、アリール基または $C_1\sim C_5$ アルキル基を表す。ただし、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。）を表すか、又は R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣接する2個の基が一緒になって式 $-X^1-X^5-X^1-$ （式中、 X^1 および X^5 は、前記と同義である）で表される環構造を形成し；置換基Y群とは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、メチル基、トリフルオロメチル基、アセチル基、メチルチオ基またはメトキシ基からなる群を表す。] で表されるチアゾール誘導体、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物。

- 本発明によれば、優れた 11β -HSD1 阻害活性を有する新規チアゾール誘導体、その医薬上許容される塩、及びその溶媒和物などを提供できる。

発明を実施するための最良の形態

本発明のチアゾール誘導体は、下記式（1）で表される化合物である。



式 (1) において、 R^1 は、アダマンチル基、又は、「水酸基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、及び $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するアダマンチル基を表す。好ましくは、 R^1 はアダマンチル基、又は、
 5 水酸基又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されたアダマンチル基である。更に好ましくは、 R^1 はアダマンチル基又は 3-ヒドロキシアダマンチル基である。

式 (1) において、 R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、又は「水酸基、ハロゲン原子、及び $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」から選
 10 ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。好ましくは、 R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、又は水酸基で置換された $C_1 \sim C_5$ アルキル基である。更に好ましくは、 R^2 は、水素原子又はメチル基である。

式 (1) において、 R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキニル基；又は、「水酸基、カルバモイル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシフェニル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルアミノ基、
 15 $C_2 \sim C_7$ ジアルキルアミノ基及び $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。好ましくは、 R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基である。更に好ましくは、 R^3 は、水素原子又はメチル基である。

式 (1) において、A 環は、アリール基又はヘテロアリール基を表す。好ましい A 環は、フェニル基、1-ナフチル基、又は 2-ナフチル基；ピロリル基、
 20 フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル

基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基、1,2,3-トリアジニル基、1,3,5-トリアジニル基、
 5 ベンズオキサゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾフラザニル基、ベンゾピラニル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、イソキノ
 10 リル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、2,1,3-ベンズオキサジアゾリル基、ベンゾキサジニル基、クマリル基、ナフチリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、チエノフラニル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジニル基、ピロロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、ピリドピリミジニル基である。更に好ましいA環は、フ
 15 ェニル基、1-ナフチル基、又は2-ナフチル基；ピリジル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾール基、チアゾリル基、ピロリル基、キノリニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、又はベンゾオキサゾリル基である。また更に好ましいA環は、
 20 フェニル基、ベンゾチオフェニル基、チエニル基、又はベンゾフラニル基である。

式(1)において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、式 $-X^1-X^2-X^3$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-NX^4-$ 、式 $-CO-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-$ 、式 $-NX^4-CO-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-O-$ 、式 $-SO_2-NX^4-$ 、式 $-NX^4-SO_2-$ 、式 $-CO-O-$ または式 $-O-CO-$ を表し； X^2 は、単結合、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^3 および
 25 X^4 は、それぞれ、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基または脂環式ヘテロ環基を表す。ただし、 X^2 、 X^3 および X^4 は、下記置換基Y群よ

り選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。) 、又は、 式 $-X^1-X^5-X^6$ (式中、 X^1 は、前記と同義であり； X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^6 は、式 $-OX^7$ 、式 $-NX^7X^8$ 、式 $-CO-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-CO-X^7$ 、式 $-SO_2-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-SO_2-X^8$ 、式 $-CO-O-X^7$ または式 $-O-CO-X^7$ を表し； X^7 および X^8 は、それぞれ、水素原子、アリール基または $C_1\sim C_5$ アルキル基を表す。ただし、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。) を表すか、又は R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣接する2個の基が一緒になって式 $-X^1-X^5-X^1-$ (式中、 X^1 および X^5 は、前記と同義である) で表される環構造を形成し；置換基Y群とは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、メチル基、トリフルオロメチル基、アセチル基、メチルチオ基またはメトキシ基からなる群を表す。好ましい R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、式 $-X^1-X^2-X^3$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、スルホニル基、カルボニル基、式 $-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-$ 、式 $-NX^4-CO-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-O-$ 、式 $-SO_2-NX^4-$ 又は式 $-CO-O-$ を表し； X^2 は、単結合、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^3 および X^4 は、それぞれ、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基または脂環式ヘテロ環基を表す。ただし、 X^2 、 X^3 および X^4 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。) 、又は、式 $-X^1-X^5-X^6$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、であり； X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^6 は、式 $-OX^7$ 、式 $-NX^7X^8$ 、式 $-CO-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-CO-X^7$ 又は式 $-CO-O-X^7$ を表し； X^7 および X^8 は、それぞれ、水素原子、アリール基または $C_1\sim C_5$ アルキル基を表す。ただし、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。) を表すか、又は R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣接する2個の基が一緒になって式 $-X^1-X^5-X^1-$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、であり、 X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基である) で表される環構造を形成し；置換基Y群とは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、メチル基、トリフルオロメチル基、アセチル基、メチルチオ基またはメトキシ基からなる群である。

更に好ましい R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ、ハロゲン原子、シアノ基又は式 $-X^1-X^2-X^3$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子又はカルボニル基を表し； X^2 は、単結合、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^3 および X^4 は、それぞれ、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、ヘテロアリール基または脂環式ヘテロ環基を表す。ただし、 X^2 、 X^3 および X^4 は、下記置換基 Y 群より選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい。) 又は 式 $-X^1-X^5-X^6$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、であり； X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^6 は、式 $-OX^7$ 又は式 $-NX^7X^8$ を表し； X^7 および X^8 は、それぞれ、水素原子または $C_1\sim C_5$ アルキル基を表す。ただし、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、下記置換基 Y 群より選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい。) を表すか、又は R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣接する 2 個の基が一緒になって式 $-X^1-X^5-X^1-$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、であり、 X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基である) で表される環構造を形成し；置換基 Y 群とは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、メチル基、トリフルオロメチル基、アセチル基、メチルチオ基またはメトキシ基からなる群である。

最も好ましい R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基である。

以下では、本明細書において用いられる各置換基などについて説明する。

「ハロゲン原子」として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子があげられる。

「 $C_1\sim C_5$ アルキル基」とは、炭素数 1～5 のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、又は 1-エチルプロピル基などがあげられる。

「 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基」として、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基があげられる。

「アリアル基」とは、芳香族炭化水素の環に結合する水素原子が1個遊離して生ずる基であり、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基があげられる。

「ヘテロアリアル基」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子から任意に選ばれる1~4個の元素を環内に有する単環あるいは縮合芳香環であり、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基、1,2,3-トリアジニル基、1,3,5-トリアジニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾフラザニル基、ベンゾピラニル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、2,1,3-ベンズオキサジアゾリル基、ベンゾキサジニル基、クマリル基、ナフチリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、チエノフラニル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジニル基、ピロロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、ピリドピリミジニル基があげられる。

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状、分枝状又は環状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、イソブテニル基、4-ペンテニル基、又は5-ヘキセニル基があげられる。

「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、又は5-ヘキシニル基があげられる。

「 $C_1 \sim C_5$ アルキレン基」とは、前記「 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、例えばメチレン基、1,1-エチレン基、1,2-エチレン基、1,1-プロピレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、又はペンタメチレン基があげられる。

5 「脂環式ヘテロ環基」として、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、又はチアゾリン環があげられる。

10 「 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」とは、炭素数1~5個の直鎖状、分枝状又は環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、ブトキシ基、又はtert-ブトキシ基である。

15 「 $C_1 \sim C_5$ アルコキシフェニル基」とは、前記 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されたフェニル基を意味し、例えば、4-メトキシフェニル基、又は4-エトキシフェニル基があげられる。

20 「 $C_1 \sim C_5$ アルキルアミノ基」とは、炭素数1~5個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、又はネオペンチルアミノ基があげられる。

25 「 $C_1 \sim C_5$ ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なった炭素数1~5個の直鎖状、分枝状又は環状の2つのアルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、又はジプロピルアミノ基があげられる。

本発明のチアゾール誘導体の具体的な例として、以下のものがあげられる。すなわち、化合物1：4-(1-アダマンチル)-2-(1-ナフチルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物2：4-(1-アダマンチル)-2-(2,4,

- 5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物3:4-(1-アダマンチル)-2-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]チアゾール、化合物4:4-(1-アダマンチル)-2-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物5:4-(1-アダマンチル)-2-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物6:4-(1-アダマンチル)-2-(フェニルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物7:4-(1-アダマンチル)-2-[(5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]チアゾール、化合物8:4-(1-アダマンチル)-2-[(6-モルホリノピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]チアゾール、化合物9:4-(1-アダマンチル)-2-[(6-フェノキシピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]チアゾール、化合物10:4-(1-アダマンチル)-2-[(ピリジン-2-イル)スルホニルアミノ]チアゾール、化合物11:4-(1-アダマンチル)-2-[(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]チアゾール、化合物12:4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-ビフェニルスルホニル)-N-メチルアミノ]チアゾール、化合物13:4-(1-アダマンチル)-2-[N-[(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-N-メチルアミノ]チアゾール、化合物14:4-(1-アダマンチル)-2-[N-メチル-N-(4-n-プロピルフェニルスルホニル)アミノ]チアゾール、化合物15:4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-メチルアミノ]チアゾール、化合物16:4-(1-アダマンチル)-2-[N-メチル-N-(4-モルホリノフェニルスルホニル)アミノ]チアゾール、化合物17:4-(1-アダマンチル)-2-[N-メチル-N-[4-(4-メチルピペラジニル)フェニルスルホニル]アミノ]チアゾール、化合物18:4-(1-アダマンチル)-2-[N-[4-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニルスルホニル]-N-メチルアミノ]チアゾール、化合物19:4-(1-アダマンチル)-2-[N-[4-[2-ヒドロキシエチル]アミノ]フェニルスルホニル]-N-メチルアミノ]チアゾール、化合物20:4-(1-アダマンチル)-2-[N-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルスルホニル]

- −N−メチルアミノ]チアゾール、化合物 21 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (4 − フルオロフェニルスルホニル) − N − (4 − メトキシベンジル) アミノ]チアゾール、化合物 22 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (4 − メトキシベンジル) − N − (4 − モルホリノフェニルスルホニル) アミノ]チアゾール、化合物 23 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (4 − モルホリノフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 24 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (4 − メトキシベンジル) − N − [4 − (2 − モルホリノエトキシ) フェニルスルホニル] アミノ]チアゾール、化合物 25 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [4 − (2 − モルホリノエトキシ) フェニルスルホニルアミノ]チアゾール、化合物 26 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − [4 − [2 − (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニルスルホニル] − N − (4 − メトキシベンジル) アミノ]チアゾール、化合物 27 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [4 − [2 − (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニルスルホニルアミノ]チアゾール、化合物 28 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [4 − [2 − (4 − ピペラジニル) エトキシ] フェニルスルホニルアミノ]チアゾール、化合物 29 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (4 − ヒドロキシフェニルスルホニル) − N − (4 − メトキシベンジル) アミノ]チアゾール、化合物 30 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [4 − (カルボキシメトキシ) フェニルスルホニルアミノ]チアゾール、化合物 31 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − [4 − [(アミノカルボニル) メトキシ] フェニルスルホニル] − N − (4 − メトキシベンジル) アミノ]チアゾール、化合物 32 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [4 − [(アミノカルボニル) メトキシ] フェニルスルホニルアミノ]チアゾール、化合物 33 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (3 − クロロ − 2 − メチルフェニルスルホニル) − N − メチルアミノ]チアゾール、化合物 34 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (3 − クロロ − 2 − メチルフェニルスルホニル) − N − (2 − ヒドロキシエチル) アミノ]チアゾール、化合物 35 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (アミノカルボニルメチル) − N − (3 − クロロ − 2 − メチルフェニルスルホニル) アミノ]チアゾール、化合物 36 : 4 − (1 − アダマンチル) − 2 − [N − (3 − クロロ − 2 − メチルフェ

- ニルスルホニル) -N-エチルアミノ] チアゾール、化合物 37 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N- (3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル) - N-イソブチルアミノ] チアゾール、化合物 38 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニルスルホニルアミノ] チアゾール、化合物 39 (3) : 4 - (3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) - 2 - [N- [(5 - クロロ - 3 - メチルベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) スルホニル] - N-メチルアミノ] チアゾール、化合物 40 (2) : 4 - (1 - アダマンチル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - {[5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル) スルホニル]アミノ}チアゾール、化合物 41 (A) : 4 - 10 (1 - アダマンチル) - 5 - メチル - 2 - {[5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル) スルホニル]アミノ}チアゾール、化合物 41 (B) : 4 - (1 - アダマンチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - {[5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル) スルホニル]アミノ}チアゾール、化合物 42 (4) : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [2 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルスルホニルアミノ]チアゾール、化合物 43 (6) : 3 - クロロ - N- [4 - (3 - メトキシ - 1 - アダマンチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド、化合物 44 : 5 - クロロ - N- [4 - (3 - メトキシ - 1 - アダマンチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 3 - メチル - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - スルホンアミド、化合物 45 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2 - ナフチルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 46 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 3, 4 - トリクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 47 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 48 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 6 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 49 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(3 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルアミノ] チアゾール、化合物 50 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 3 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 51 : 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 52 : 4 - 25

- (1-アダマンチル) - 2 - [(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) スルホニルアミノ] チアゾール、化合物 5 3 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 1 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 2 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (3-トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 3 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 4 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 5 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 6 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (2, 5-ジメチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 7 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (ビフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 8 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-クロロ, 2, 5-ジメチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 9 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (3, 5-ジメチルイソキサゾールスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 10 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (5-クロロ-3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-スルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 11 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (2, 5-ジクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 12 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-ニトロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 13 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 14 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (2, 4-ジメトキシフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 15 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (3-ニトロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 16 : N-[4-(4-アダマンタン-1-イル-チアゾール-2-イル-スルファモイル)-フェニル]-アセトアミド、化合物 4 - 17 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾール、化合物 4 - 18 : 4 - (1-アダマンチル) - 2 - (4-フェノキシフェニルスル

ホニルアミノ)チアゾール、化合物4-19:4-(1-アダマンチル)-2-(4-ブチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物4-20:4-(1-アダマンチル)-2-(1,1-ジメチルプロピルフェニルスルホニルアミノ)チアゾール、化合物4-21:4-(1-アダマンチル)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-スルホニルアミノ)チアゾール、化合物4-22:4-(1-アダマンチル)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-スルホニルアミノ)チアゾール及び化合物4-23:2-(4-(アダマンタン-1-イル-チアゾール-2-イル-スルファモイル)-ベンゼン酸メチルエステル、化合物4-24:4-(4-(アダマンタン-1-イル-チアゾール-2-イル-スルファモイル)-ベンゼン酸、化合物4-25:4-(1-アダマンチル)-2-(ベンゾフラン-3-イル-スルホニルアミノ)チアゾール等である。

本発明のチアゾール誘導体は、その医薬上許容される塩、又はその溶媒和物であっても良い。以下、本発明のチアゾール誘導体、その医薬上許容される塩、及びその溶媒和物を含めて、「本発明の化合物」ともいう。

本明細書において、溶媒和物としては、水和物など医薬上許容される溶媒和物があげられる。本発明のチアゾール誘導体は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明のチアゾール誘導体の医薬上許容される溶媒和物は、そのような水和物をも含む。

本明細書において、医薬上許容される塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のような有機酸塩等の酸付加塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、あるいはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩又はアンモニウム塩、トリエチ

ルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩であり得、好適には塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、ナトリウム塩、

5 カリウム塩、アンモニウム塩又はトリエチルアミン塩があげられ、好ましくはナトリウム塩、塩酸塩又は硫酸塩であり、より好ましくは塩酸塩である。なお、本明細書において、本発明の化合物には、生体内において代謝されて本発明の本発明の化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも含まれる。

本発明のチアゾール誘導体は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の

10 光学異性体又は配置のものが存在する。したがって、本発明の化合物は、

(+) および (-) の別々の光学活性体として、およびラセミ体又は (±) 混合物として存在し得る。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性性によるジアステレオマーも存在する。本発明のチアゾール誘導体は、これらすべての型を、任意の割合で含む。たとえば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、たとえば分別結晶法等によって分離

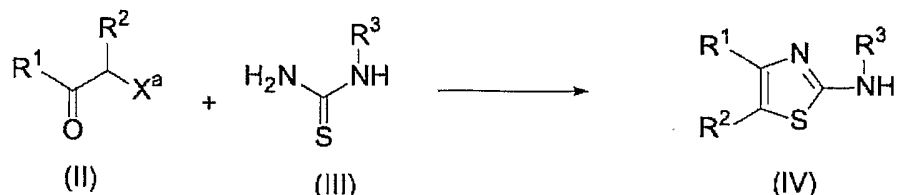
15 することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明のチアゾール誘導体は、シス体、トランス体などの異性体が存在することがある。本発明のチアゾール誘導体は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだものも含む。

20

以下、本発明の化合物の製造方法に用いられる反応スキームの例を説明する。本発明の化合物は、上記特許文献、非特許文献を含めた公知文献に従い、公知の有機合成の手法を採用して製造できる。また、下記の反応式で表される各製造工程においても、公知の手法を採用することができる。なお、各工程にお

25 ける原材料となる化合物は、公知化合物であるか、又は公知化合物から容易に合成できる化合物である。

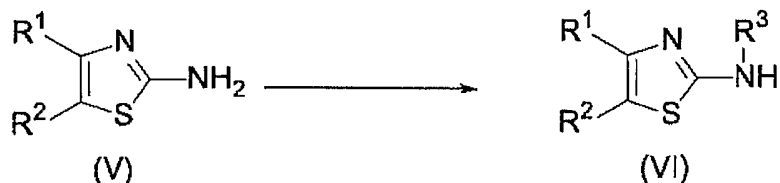
[反応式 1]



(式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ前記と同意義である。X^aは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基またはトシルオキシ基を示す。)

- 5 この工程は、化合物 (II) と化合物 (III) を縮合してアミノチアゾール誘導体 (IV) を得る工程である。この反応に使用する溶媒としては、エタノール、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム等が挙げられ、反応は 0~100°Cで行うことが出来る。この際、生成する塩酸、または臭化水素酸を捕捉するために塩基を添加してもよい。添加する塩基としてトリエチルアミン、
- 10 ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類または炭酸カリウムや炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。また得られた化合物 (IV) を酸との塩として得た場合は、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解し、無機塩基の水溶液で洗浄を行うことにより、フリーのアミンとして単離することも出来る。

[反応式 2]

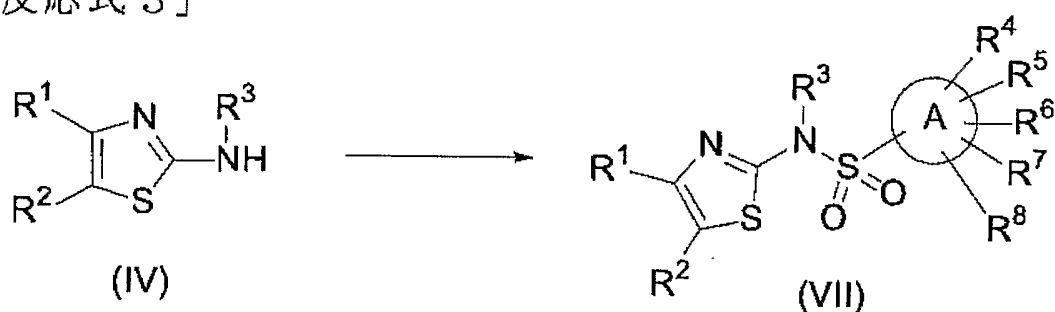


- 15 (式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ前記と同意義である。)
- この工程は、化合物 (V) のアミノ基に R³ を導入し化合物 (VI) を得る工程である。
- 例えば、脱離基で置換された R³、即ち R³-X^a (X^aは前記と同意義である) を用い化合物 (V) と反応を行う場合は、反応に使用する溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノール等が挙げら
- 20

れ、反応は0~100°Cで行うことが出来る。この際、反応は適当な塩基を用いて行うことが出来、塩基としてとしてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類または炭酸カリウムや炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。

- 5 また例えば、別の例としては、アルデヒド誘導体と還元剤を用いる還元的アミノ化反応を挙げることが出来る。還元剤にはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムや水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、必要に応じて水酢酸やトシル酸等の酸を添加することが出来る。この反応に使用する溶媒としてはジクロロメタンやクロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジクロロエタン等が挙げられ、反応は-20~100°Cで行うことが出来る。
- 10

[反応式3]



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前記と同意義である。)

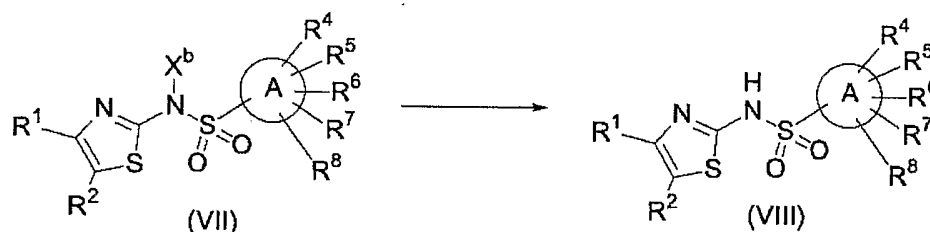
- この工程は、化合物 (IV) のアミノ基をスルホニル化することによりスルホンアミド誘導体 (VII) を得る工程である。
- 15

- 例えば、スルホニルクロリドやスルホニルプロミド等のスルホニルハライドを用いることでスルホンアミド誘導体を得ることが出来る。この反応に使用する溶媒としては、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、
- 20 反応は-50~100°Cで行うことが出来る。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことが出来、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類や炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。また、この際、R¹、R²およびR³にスルホニルハライドと反応しやす

い基がある場合には、これを保護して行うことができる。例えば、水酸基が存在した場合にトリメチルシリル化を先行することで、選択的に目的物を得ることができる。

- 5 また例えば、スルホンアミド化反応の別の例として1-ベンゾトリアゾリルエステルやスクシンイミジルエステル等の活性エステルを用いて行うことができる。反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられる。この反応は-50~50℃で行うことができる。

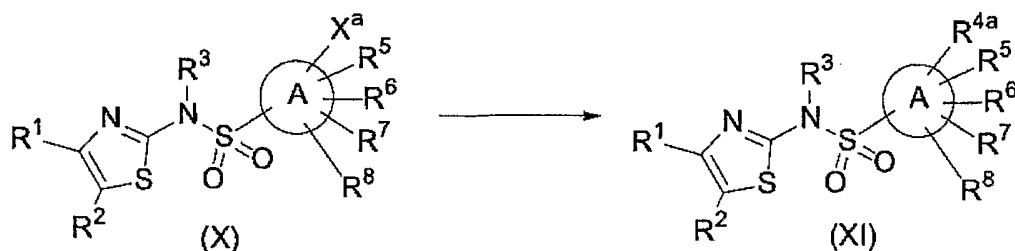
[反応式 4]



- 10 (式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前記と同意義である。X^bはアミノ基の保護基を示す。)

- この工程は、化合物 (VII) の保護基 X^b を脱保護して化合物 (VIII) を得る工程である。例えば、X^b が 4-メトキシベンジル基等の酸で脱保護される基の場合は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用い、脱保護することができる。この際、有機溶媒又は水で希釈又は溶解して行うことができ、反応温度は-50℃から50℃で行うことができる。有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等があげられる。
- 15

[反応式 5]



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および X^a は前記と同意義である。R^{4a} は、式 -X¹-X²-X³ または式 -X¹-X⁵-X⁶ で表される基のうち X¹ が、酸素原子、硫黄原子または式 -NX⁴- で表されるものを示す。X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ は、前記と同意義である。)

この工程は、脱離基を置換基に有する化合物 (X) を用い置換反応を行って R⁴ を導入した化合物 (XI) を得る工程である。

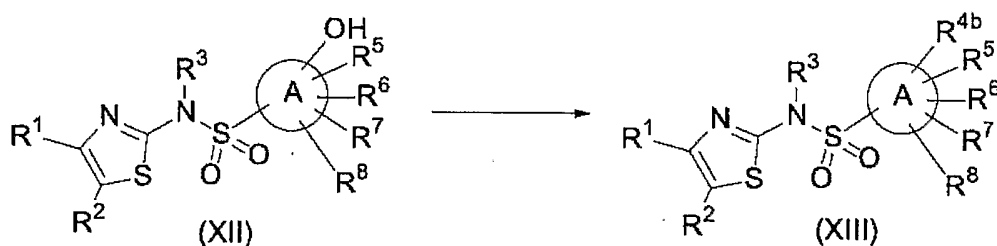
例えば、X^a がフッ素の場合、求核置換反応を用いてアミン、アニリン、アルコール及びチオールを導入することが出来る。また例えば、2-メチルスルホニルエタノールなどを用いて同様の置換反応を行うと生成物としてハロゲン原子が水酸基に変換された化合物 (XI) を得ることが出来る。これら反応に使用する溶媒としてジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられ、反応温度は 0~200℃で行うことが出来る。またこの反応は適当な塩基を添加して反応を行うことが出来、塩基として水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等や炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。また必要に応じて金属触媒を添加することも出来る。金属触媒としてはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムや酢酸パラジウム等が挙げられる。

また例えば、金属触媒と有機金属化合物を用いたクロスカップリング法により、ビアリール等の炭素-炭素結合を構築することも出来る。この反応に使用する溶媒としてテトラヒドロフラン、トルエン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられ、反応温度は 0~200℃で行うことが出来る。金属触媒としてはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムやトリス (ジベンジリデン

アセトン) ジバラジウムやビス (アセチルアセトナト) ニッケル等が挙げられる。有機金属化合物にはグリニャール試薬、有機アルミニウム化合物、アリアルポロン酸が挙げられる。またこの反応は適当な塩基を添加して反応を行うことが出来、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等のアミン

5 や水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[反応式 6]



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前記と同意義である。R^{4b}は、式-X¹-X²-X³または式-X¹-X⁵-X⁶で表される基のうちX¹が、酸素原子

10 で表されるものを示す。X¹、X²、X³、X⁴、X⁵およびX⁶は、前記と同意義である。)

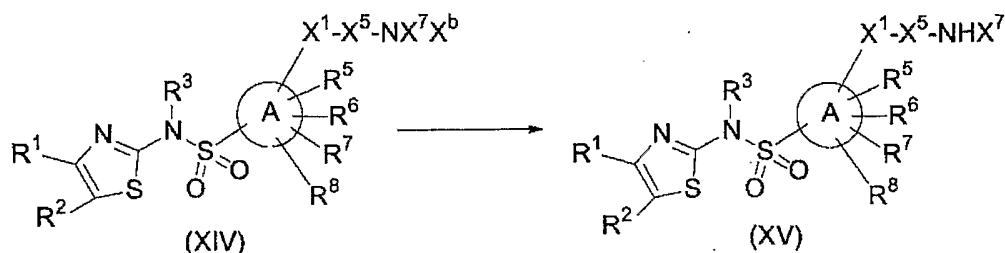
この工程は、水酸基を置換基に有する化合物 (XII) を用いて化合物 (XIII) を得る工程である。

例えば、ハロゲン化アルキルを用いた反応で、水酸基のアルキル化を行うこと

15 ができる。この反応は適当な塩基を添加して反応を行うことが出来、塩基として水酸化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等や炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。これら反応に使用する溶媒としてジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン等が

20 挙げられ、反応温度は0~200℃で行うことが出来る。

[反応式 7]



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X¹、X⁵およびX⁷は前記と同意義である。X^bは、アミノ基の保護基を表す。)

この工程は、A環置換基に保護されたアミノ基を有する化合物 (XIV) を用いて脱保護を行い、アミン誘導体 (XV) を得る工程である。この脱保護については PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M WUTS 著に記載の方法を用いることができる。例えば X^bが tert-ブトキシカルボニル基、トリチル基、o-ニトロベンゼンスルフェニル基等の酸で脱保護される基の場合は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエン

5 ルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用い、脱保護することができる。この際、有機溶媒又は水で希釈又は溶解して行うことができ、反応温度は-50℃から50℃で行うことができる。有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等があげられる。更に例えば、X^bがベ

10 ンジルオキシカルボニル基等の加水素分解反応により脱保護される基の場合は、パラジウム等の金属触媒を用いた加水素分解反応により脱保護することができる。溶媒としては、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。反応温度は0~100℃で行うことができる。また、この反応に水素ガスを用いることもできるし、

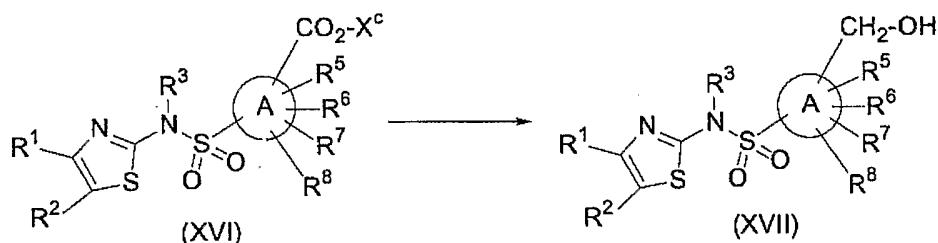
15 酸-ギ酸アンモニウムを例とする試薬の組み合わせで行うこともできる。更に例えば、R^bが塩基で脱保護されるフルオレニルオキシカルボニル基等の保護基の場合は、ジエチルアミン、ピペリジン、アンモニア、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用いて脱保護することができる。これらの塩基は、単

20 独で、あるいは溶媒に希釈又は懸濁して用いることができる。この際、溶媒と

しては水、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等を用いることができる。反応温度は0~100℃で行うことができる。更に例えば、X⁹がアリルオキシカルボニル基等の金属触媒により脱保護される基の場合、

5 は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等を触媒又は試薬として用いることにより脱保護することができる。この際、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中で行うことができる。反応温度は0~100℃で行うことができる。

[反応式8]



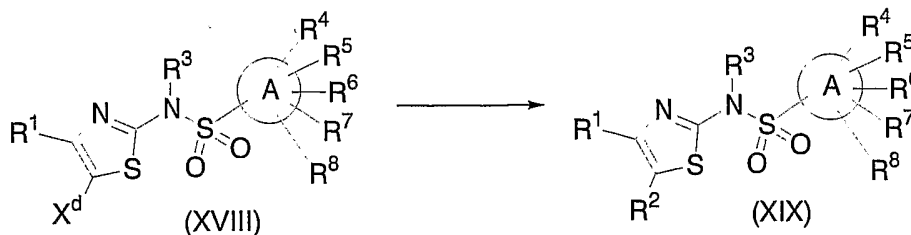
10 (式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前記と同意義である。X^cは、水素原子または炭素数1~5のアルキル基を表す。)

この工程は、化合物(XVI)を用いて還元反応を行い、ヒドロキシメチル体(XVII)を得る工程である。この反応は、適当な還元法を用いた条件下で反応を行うことができる。用いる還元法としては、例えば水素化リチウムアルミニウムを用いる方法があげられる。用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、

15 ジオキサン等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。反応は-20~100℃で行うことができる。

[反応式9]

20



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は前記と同意義である。X^dは、C₁~C₅アルコキシカルボニル基を表す。)

この工程は、化合物(XVIII)を用いて還元反応を行い、直接(XIX)を得る工程、及び還元されて得られた化合物を用いて更に変換反応を行い(XIX)を得る工程である。この還元反応は、適当な還元法を用いた条件下で反応を行うことができる。用いる還元法としては、例えば水素化リチウムアルミニウムを用いる方法があげられる。用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に参与しない溶媒を用いることができる。反応は-20~100℃で行うことができる。

10

本発明の化合物は、後述の実施例により示されるとおり、11β-HSD1 活性阻害作用を有する。したがって、本発明の化合物は、11β-HSD1 の関与する疾患、例えば、肝臓における糖新生抑制、又は内臓脂肪の蓄積抑制に有効に使用できる。すなわち、本発明の化合物は、11β-HSD1 の阻害剤；肝臓における糖新生抑制、又は内臓脂肪の蓄積抑制などの医薬として利用できる。本発明の化合物は、単独又は薬学的あるいは薬剤学的に許容される担体又は希釈剤と共に投与することができる。本発明の化合物を11β-HSD1 阻害剤などとして使用する場合は、本発明の化合物をそのまま経口投与、又は非経口投与してもよい。また、本発明の化合物を有効成分として含む剤として経口投与、又は非経口投与してもよい。非経口投与としては、注射による静脈内投与があげられる。

上記の剤を経口投与する場合は、希釈剤、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、界面活性剤、可塑剤、着色剤、矯味矯臭剤などを混合して、本発明の化合物を有効成分として含む顆粒剤、カプセル剤、錠剤、薬用ドロップ、トローチ、硬質キャンディ、粉末剤、噴霧剤、などの製剤として投与されてもよい。また、適宜に甘味付け、又は香味付けを行っても良い。上記の剤を非経口投与する場合は、本発明の化合物を有効成分として含む注射剤、点滴剤、点眼剤、クリーム、膏薬、坐薬、ゼリー、ジェル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液などの製剤として投与されてもよい。製剤化する際には、通常の製剤化の方法を使用できる。

25

本発明の化合物は経口投与又は非経口投与でき、例えば1回につき1mg～1000mg、好ましくは10mg～200mg投与でき、例えば1日当り1回～3回投与すればよい。本発明の化合物の投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜調整することができる。

5

本発明の化合物の11 β -HSD1活性阻害を評価するには、例えば、実施例に記載した方法など、公知の手法に従って行なうことができる。

以下に、参考例、実施例、及び試験例を示して本発明を具体的に説明する。

10

しかしながら、本発明は以下の実施例などに限られるものではない。

(参考例1) 4-(1-アダマンチル)-2-アミノチアゾール臭化水素酸塩の合成

15

1-アダマンチルプロモメチルケトン(4.93g)をエタノール(110ml)に溶解し、チオウレア(1.46g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にイソプロピルエーテルとエタノールの10:1混合溶媒(60ml)を加え、懸濁させて2時間攪拌した。無色粉末として表題化合物(6.06g)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 8.74(2H, brs), 6.43(1H, s), 2.08-1.98(3H, m), 1.88-1.60(12H, m)

(参考例2) 4-(1-アダマンチル)-2-アミノチアゾールの合成

25

参考例1と同様の方法で合成した4-(1-アダマンチル)-2-アミノチアゾール臭化水素酸塩(700mg)を1M水酸化ナトリウム水溶液(80ml)に懸濁させ、酢酸エチル(200ml \times 3)で抽出した。集めた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。無色アモルファスとして表題化合物(484mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 6.78 (2H, brs), 6.00 (1H, s),
2.10-1.98 (3H, m), 1.83-1.58 (12H, m)

(参考例 3) 4-(1-アダマンチル)-2-(メチルアミノ)チアゾールの合成

- 5 1-アダマンチルプロモメチルケトン (4.93 g) をエタノール (58ml) に懸濁し、N-メチルチオウレア (1.73 g) を加え、室温で0.5時間攪拌後、イソプロピルエーテル(60ml)を加えて室温で更に1.5時間攪拌した。析出した固体を吸引濾取して回収し、無色粉末として表題化合物の臭化水素酸塩 (3.95 g) を得た。母液から同様に0.51 g得た。続いて、これらの
- 10 固体を合わせて、水 (170ml) に懸濁させ、炭酸水素ナトリウム (1.61 g) を加えて室温で2時間攪拌した。固体を吸引濾取し、水 (200ml) で洗浄し、無色粉末として表題化合物 (3.04 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 7.34-7.24 (1H, m), 6.08 (1H,
15 s), 2.75 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.02-1.95 (3H, m), 1.85-1.79 (6H, m), 1.76-1.62 (6H, m)

実施例 1

20 4-(1-アダマンチル)-2-(1-ナフチルスルホニルアミノ)チアゾールの合成

- 4-(1-アダマンチル)-2-アミノチアゾール臭化水素酸塩 (200 mg) をピリジン (1.2 ml) に溶解し、氷冷下で1-ナフタレンスルホニルクロリド (144 mg) を加え、その後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を氷冷した6M塩酸水溶液 (10 ml) に滴下して、2時間攪拌後、析出した
- 25 固体を濾取し、6M塩酸水溶液 (10 ml)、水 (10 ml) で洗浄し、乾燥して薄茶色固体として表題化合物 (225 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.66 (1H, brs), 8.75 (1H, dd, $J = 8.3, 0.8\text{Hz}$), 8.22-8.14 (2H, m), 8.08-8.03 (1H, m), 7.73-7.59 (3H, m), 6.30 (1H, s), 2.04-1.88 (3H, m), 1.82-1.54 (12H, m)

実施例 2

5 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 4, 5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

実施例 1 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール臭化水素酸塩 (200 mg) と 2, 4, 5 - トリクロロベンゼンスルホニルクロリド (178 mg) から、薄桃色固体として表題化合物 (11 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.99 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 8.07 (1H, s), 6.41 (1H, s), 2.04-1.95 (3H, m), 1.84-1.76 (6H, m), 1.74-1.58 (6H, m)

実施例 3

15 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(2 - チエニルスルホニル) アミノ] チアゾールの合成

実施例 1 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール臭化水素酸塩 (200 mg) と 2 - チオフェンスルホニルクロリド (116 mg) から、薄茶色粉末として表題化合物 (90 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、

20 以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.84 (1H, brs), 7.82 (1H, dd, $J = 5.0, 1.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 3.7, 1.4\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J = 5.0, 3.7\text{Hz}$), 6.40 (1H, s), 2.10-1.94 (3H, m), 1.85-1.54 (12H, m)

実施例 4

25 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール臭化水素酸塩 (200 mg) をピリジン (1.2 ml) に溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン (7.7 mg) を加えた後、氷冷下で 4 - ブロモベンゼンスルホニルクロリド (17

8 mg) を加え、その後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を氷冷した 6 M 塩酸水溶液 (10 ml) に滴下して、2 時間攪拌後、析出した固体を濾取し、6 M 塩酸水溶液 (10 ml)、水 (10 ml) で洗浄し、乾燥して無色粉末の表題化合物 (239 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

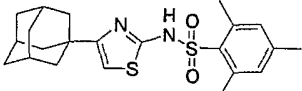
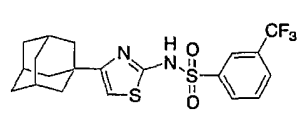
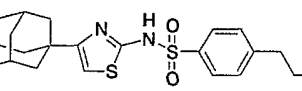
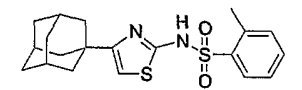
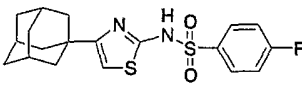
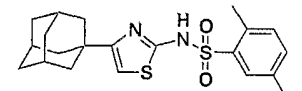
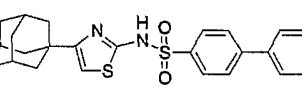
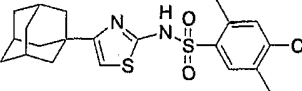
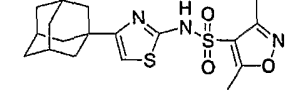
5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ: 12.78 (1H, brs), 7.79-7.70 (4H, m), 6.36 (1H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.84-1.58 (12H, m)

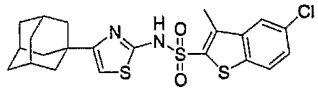
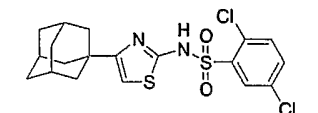
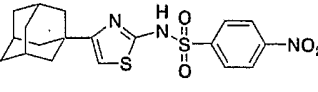
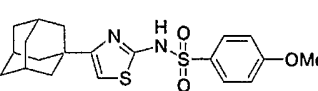
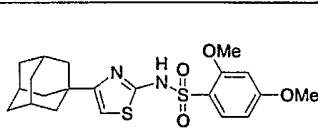
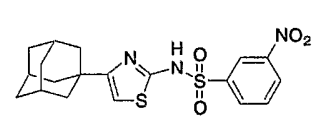
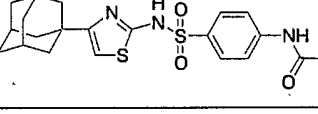
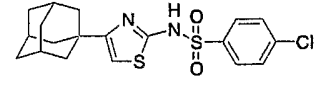
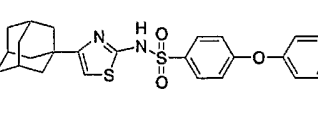
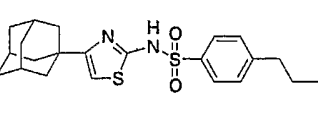
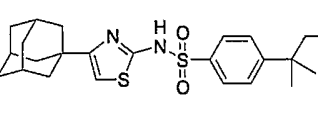
(実施例 4-1 ~ 実施例 4-23)

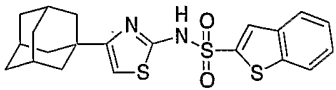
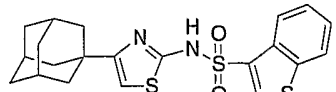
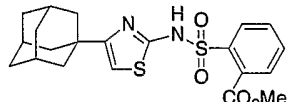
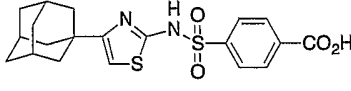
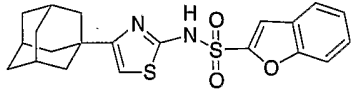
以下、実施例 4 と同様の方法で、化合物 4-1 ~ 化合物 4-23 を得た。これらの化合物の構造式と、得られた ¹H-NMR の結果を表 1 に示す。化合物 4-1 ~ 10 化合物 4-23 は、以下のとおりである。化合物 4-1 は、4-(1-アダマンチル)-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-2 は、4-(1-アダマンチル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-3 は、4-(1-アダマンチル)-2-(4-プロピルフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-4 は、4-(1-アダマンチル)-2-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-5 は、4-(1-アダマンチル)-2-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-6 は、4-(1-アダマンチル)-2-(2, 5-ジメチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-7 は、4-20 -(1-アダマンチル)-2-(ビフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-8 は、4-(1-アダマンチル)-2-(4-クロロ, 2, 5-ジメチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-9 は、4-(1-アダマンチル)-2-(3, 5-ジメチルイソキサゾールスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-10 は、4-(1-アダマンチル)-25 -2-(5-クロロ-3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-スルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-11 は、4-(1-アダマンチル)-2-(2, 5-ジクロロフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-12 は、4-(1-アダマンチル)-2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)チアゾールであり、化合物 4-13 は、4-(1-アダマンチル)

− 2 − (4 − メトキシフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 14 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (2, 4 − ジメトキシフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 15 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (3 − ニトロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 16 は、N − [4 − (4 − アダマンタン − 1 − イル − チアゾール − 2 − イル − スルファモイル) − フェニル] − アセトアミドであり、化合物 4 − 17 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (4 − クロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 18 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (4 − フェノキシフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 19 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (4 − ブチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 20 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (1, 1 − ジメチルプロピルフェニルスルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 21 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (ベンゾ [b] チオフェン − 2 イル − スルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 22 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (ベンゾ [b] チオフェン − 3 イル − スルホニルアミノ) チアゾールであり、化合物 4 − 23 は、2 − (アダマンタン − 1 − イル − チアゾール − 2 イル − スルファモイル) − ベンゼン酸メチルエステルであり、化合物 4 − 24 は、4 − (アダマンタン − 1 − イル − チアゾール − 2 イル − スルファモイル) − ベンゼン酸であり、そして化合物 4 − 25 は、4 − (1 − アダマンチル) − 2 − (ベンゾ [b] フラン − 2 − イル − スルホニルアミノ) チアゾールである。

表 1. 化合物 4 − 1 ~ 4 − 25 の化合物の構造式と、得られた ¹H-NMR の結果

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ
4 - 1		12.43 (1H, brs), 6.97 (2H, s), 6.24 (1H, s), 2.59 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.83-1.76 (6H, m), 1.74-1.58 (6H, m).
4 - 2		12.86 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J=7.7Hz), 8.05-7.98 (2H, m), 7.82 (1H, t, J=7.7Hz), 6.39 (1H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.84-1.56 (12H, m).
4 - 3		12.64 (1H, brs), 7.70 (2H, d, J=8.4Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 6.31 (1H, s), 2.60 (2H, t, J=7.6Hz), 2.02-1.94 (3H, m), 1.85-1.54 (14H, m), 0.88 (3H, t, J=7.4 Hz).
4 - 4		12.60 (1H, brs), 7.91-7.86 (1H, m), 7.50-7.43 (1H, m), 7.37-7.30 (1H, m), 6.29 (1H, s), 2.59 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.82-1.75 (6H, m), 1.73-1.59 (6H, m).
4 - 5		12.73 (1H, brs), 7.91-7.82 (2H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 6.35 (1H, s), 2.04-1.93 (3H, m), 1.73-1.58 (12H, m).
4 - 6		12.60 (1H, brs), 7.71 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=7.7, 1.4Hz), 7.22 (1H, d, J=7.7Hz), 6.28 (1H, s), 2.53 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.83-1.58 (12H, m).
4 - 7		12.72 (1H, brs), 7.91-7.80 (4H, m), 7.74-7.68 (2H, m), 7.54-7.41 (3H, m), 6.34 (1H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.83-1.58 (12H, m).
4 - 8		12.65 (1H, brs), 7.84 (1H, s), 7.45 (1H, s), 6.31 (1H, s), 2.54 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.84-1.75 (6H, m), 1.74-1.59 (6H, m).
4 - 9		12.85 (1H, brs), 6.39 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.86-1.59 (12H, m).

4 - 10		12.96 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 6.39 (1H, s), 2.60 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.84-1.75 (6H, m), 1.74-1.59 (6H, m).
4 - 11		12.94 (1H, brs), 8.00 (1H, dd, J=2.3, 0.6Hz), 7.73-7.63 (2H, m), 6.40 (1H, s), 2.03-1.95 (3H, m), 1.85-1.77 (6H, m), 1.74-1.59 (6H, m).
4 - 12		12.94 (1H, brs), 8.37 (2H, d, J=9.0Hz), 8.05 (2H, d, J=9.0Hz), 6.42 (1H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.76 (6H, m), 1.74-1.58 (6H, m).
4 - 13		12.60 (1H, brs), 7.73 (2H, d, J=9.0Hz), 7.05 (2H, d, J=9.0Hz), 6.30 (1H, s), 3.81 (3H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m).
4 - 14		12.48 (1H, brs), 7.73 (1H, d, J=8.6Hz), 6.63 (1H, d, J=2.3Hz), 6.60 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.27 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m).
4 - 15		12.92 (1H, brs), 8.48 (1H, t, J=2.0Hz), 8.44 (1H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz), 7.86 (1H, t, J=8.0Hz), 6.41 (1H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m).
4 - 16		12.62 (1H, brs), 10.26 (1H, s), 7.76-7.67 (4H, m), 6.30 (1H, s), 2.07 (3H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m).
4 - 17		12.78 (1H, brs), 7.81 (2H, d, J=8.7Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz), 6.36 (1H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m).
4 - 18		12.66 (1H, brs), 7.80 (2H, d, J=8.9Hz), 7.49-7.42 (2H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 7.07 (2H, d, J=8.9Hz), 6.32 (1H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m).
4 - 19		12.64 (1H, brs), 7.70 (2H, d, J=8.4Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 6.31 (1H, s), 2.62 (2H, t, J=7.6Hz), 2.02-1.93 (3H, m), 1.82-1.48 (14H, m), 1.29 (2H, sextet, J=7.3 Hz), 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz).
4 - 20		12.64 (1H, brs), 7.72 (2H, d, J=8.6Hz), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 6.31 (1H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.82-1.75 (6H, m), 1.74-1.58 (8H, m), 1.25 (6H, s), 0.61 (3H, t, J=7.4 Hz).

4-21		12.98(1H,brs),8.05-7.97(2H,m),7.96(1H,s),7.53-7.43(2H,m),6.43(1H,s),2.00-1.92(3H,m),1.80-1.73(6H,m),1.72-1.57(6H,m).
4-22		12.74(1H,brs),8.45(1H,s),8.18-8.13(1H,m),8.11-8.06(1H,m),7.55-7.43(2H,m),6.36(1H,s),2.00-1.92(3H,m),1.80-1.73(6H,m),1.72-1.57(6H,m).
4-23		12.69 (1H, br s), 7.95 - 7.91 (1H, m), 7.69 - 7.62 (2H, m), 7.54 - 7.51 (1H, m), 6.36 (1H, s), 3.73 (3H, s), 2.10 - 1.90 (3H, m), 1.85 - 1.75 (6H, m), 1.72 - 1.60 (6H, m).
4-24		8.03 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70 (2H, d, J=8.5Hz), 6.78 (1H, s), 2.09-1.89 (9H, m), 1.81-1.62 (6H, m).
4-25		13.06 (1H, br s), 7.81-7.74 (1H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.40-7.32 (1H, m), 6.48-6.45 (1H, m), 2.05-1.56 (15H, m).

実施例 5

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル)スルホ 5 ニルアミノ) チアゾールの合成

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール (200 mg) をピリジン (1.2 ml) に溶解し、氷冷下で 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホ
10 ニルクロリド (213 mg) を加え、その後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を氷冷した 6 M 塩酸水溶液 (10 ml) に滴下して、2 時間攪拌後、析出した固体を濾取し、6 M 塩酸水溶液 (10 ml)、水 (10 ml) で洗浄した。粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、薄茶色アモルファスとして表題化合物 (309 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.73 (1H, brs), 7.91 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.33 (1H, s), 2.65 (3H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.83-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m)

5 実施例 6

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (フェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

実施例 5 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール (70 mg) とベンゼンスルホニルクロリド (53 mg) から、薄黄色アモルファスとして表題化合物 (64 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.69 (1H, brs), 7.84-7.78 (2H, m), 7.64-7.50 (3H, m), 6.32 (1H, s), 2.02-1.95 (3H, m), 1.83-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m)

15 実施例 7

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニルアミノ] チアゾールの合成

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール臭化水素酸塩 (200 mg) をクロロホルム (1.2 ml) に溶解し、室温で 4 - ジメチルアミノピリジン (7.7 mg) を加えた後、氷冷下でトリエチルアミン (177 μl) と 3 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 5 - スルホニルクロリド (240 mg) を加え、その後、室温に戻して一晩攪拌した。更に 3 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 5 - スルホニルクロライド (74 mg) を加えて、室温で 2 日間攪拌した。水で冷却しながら反応液にクロロホルム (10 ml) と 0.5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、析出した結晶を濾取し、無色粉末として表題化合物 (50 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 13.01 (1H, brs), 8.78 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.45 (1H, s), 2.04-1.95 (3H, m), 1.83-1.76 (6H, m), 1.74-1.58 (6H, m)

実施例 8

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(6 - モルホリノピリジン-3-イル) スルホニルアミノ] チアゾールの合成

実施例 7 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール
5 臭化水素酸塩 (200 mg) と 6 - モルホリノ-3 - ピリジンスルホニルクロ
リド (366 mg) から、無色粉末として表題化合物 (134 mg) を得た。
¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO - d₆), δ : 12.64 (1H, brs), 8.47 (1H, d, J=2.5 Hz),
7.81 (1H, dd, J=9.0, 2.5 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.29 (1H, s), 3.70-
10 3.63 (4H, m), 3.60-3.53 (4H, m), 2.02-1.93 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-
1.58 (6H, m)

実施例 9

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(6 - フェノキシピリジン-3-イル) スルホニルアミノ] チアゾールの合成

15 実施例 7 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール
臭化水素酸塩 (200 mg) と 6 - フェノキシ-3 - ピリジンスルホニルクロ
リド (376 mg) から、薄黄色粉末として表題化合物 (199 mg) を得た。
¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ : 12.83 (1H, brs),
20 8.52 (1H, dd, J=2.5, 0.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J=8.6, 2.5 Hz), 7.49-7.41 (2H, m),
7.30-7.23 (1H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.6, 0.6 Hz),
6.37 (1H, s), 2.02-1.93 (3H, m), 1.82-1.74 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m)

実施例 10

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(ピリジン-2-イル) スルホニルアミ
25 ノ] チアゾールの合成

実施例 7 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール
臭化水素酸塩 (200 mg) と 2 - ピリジンスルホニルクロリド (314 m
g) から、無色アモルファスとして表題化合物 (142 mg) を得た。¹H-NMR
の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.79 (1H, brs), 8.67-8.63 (1H, m),
8.03 (1H, td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, dt, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$),
7.60 (1H, ddd, $J=7.5, 4.7, 1.3\text{Hz}$), 6.36 (1H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.83-
1.76 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m)

5 実施例 1 1

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(ピリジン - 3 - イル) スルホニルアミ
ノ] チアゾールの合成

実施例 7 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - アミノチアゾール
臭化水素酸塩 (200 mg) と 3 - ピリジンスルホニルクロリド (299 m
10 g) から、無色アモルファスとして表題化合物 (159 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$
の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) :

δ : 12.87 (1H, brs), 8.96 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, dd
d, $J=8.0, 2.2, 1.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$), 6.39 (1H, s), 2.02-
15 1.94 (3H, m), 1.83-1.76 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m)

実施例 1 2

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - ビフェニルスルホニル) - N -
メチルアミノ] チアゾールの合成

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (メチルアミノ) チアゾール (200 m
20 g) をピリジン (3.2 ml) に溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン (98
mg) を加えた後、氷冷下で 4 - ビフェニルスルホニルクロリド (407 m
g) を加え、その後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を氷冷した 6 M 塩酸
水溶液 (15 ml) に滴下して、2 時間攪拌後、析出した固体を濾取し、6 M
塩酸水溶液 (10 ml)、水 (10 ml) で洗浄し、乾燥して得られた固体を
25 プレパラティブ TLC (展開溶媒 クロロホルム) で精製し、無色アモルファ
スとして表題化合物 (116 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりで
あった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) δ : 7.96-7.86 (4H, m), 7.76-7.70 (2H, m), 7.55-7.42 (3H, m), 6.86 (1H, s), 3.39 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.83-1.76 (6H, m), 1.73-1.58 (6H, m)

実施例 13

5 4-(1-アダマンチル)-2-[N-[(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-N-メチルアミノ]チアゾールの合成

実施例 12 と同様の方法で 4-(1-アダマンチル)-2-(メチルアミノ)チアゾール (200 mg) と 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (453 mg) から、無色アモルファスとして表題化合物 (42 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6)
 δ : 8.15 (1H, dd, J=8.7, 0.5Hz), 8.11 (1H, dd, J=2.2, 0.5Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.2Hz), 6.97 (1H, s), 3.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.77-1.58 (12H, m)

実施例 14

4-(1-アダマンチル)-2-[N-メチル-N-(4-n-プロピルフェニル)スルホニル]アミノ]チアゾールの合成

4-(1-アダマンチル)-2-(メチルアミノ)チアゾール (200 mg) をクロロホルム (1.2 ml) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (98 mg) を加えた後、水冷下で 4-n-プロピルベンゼンスルホニルクロリド (352 mg) を加え、その後、室温に戻して一晩攪拌した。水で冷却しながら、反応液に 3M 塩酸水溶液 (5 ml) を加えて、クロロホルム (18 ml) で抽出し、有機相を 3M 塩酸水溶液 (5 ml)、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml)、水 (5 ml)、飽和食塩水 (5 ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (展開溶媒 クロロホルム) で精製し、無色固体として表題化合物 (95 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

δ : 7.70 (2H, d, J=8.6Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 6.84 (1H, s), 3.23 (3H, s),
2.63 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.01-1.93 (3H, m), 1.78-1.52 (14H, m),
0.86 (3H, t, J=7.4 Hz)

5 実施例 1 5

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - メチルアミノ] チアゾールの合成

実施例 1 4 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (メチルアミノ) チアゾール (500mg) と 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (588mg) から、無色固体として表題化合物 (403mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

δ : 7.89 (2H, dd, J=8.9, 5.0Hz), 7.49 (2H, t, J=8.9Hz), 6.87 (1H, s), 3.35 (3H, s), 2.02-1.93 (3H, m), 1.82-1.58 (12H, m)

15 実施例 1 6

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - メチル - N - (4 - モルホリノフェニルスルホニル) アミノ] チアゾールの合成

実施例 15 で得られた 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - メチルアミノ] チアゾール (110mg) の DMSO 懸濁液 (1ml) にモルホリン (236mg) と炭酸カリウム (41mg) を加えて 160℃ で 2 時間攪拌した。水で冷却しながら、反応液に水と飽和食塩水の 1:1 混合液 (5ml) を加えて攪拌し、クロロホルム (15ml) で抽出後、有機相を水と飽和食塩水の 1:1 混合液 (5ml × 3)、飽和食塩水 (5ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム) で精製し、無色固体として表題化合物 (90mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

δ : 7.60 (2H, d, J=9.2Hz), 7.05 (2H, d, J=9.2Hz), 6.78 (1H, s), 3.74-

3. 67 (4H, m), 3. 32-3. 25 (7H, m), 2. 02-1. 93 (3H, m), 1. 82-1. 74 (6H, m), 1. 73-1. 58 (6H, m)

実施例 1 7

5 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - メチル - N - [4 - (4 - メチルピペラジニル) フェニルスルホニル] アミノ] チアゾールの合成

実施例 1 6 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - メチルアミノ] チアゾール (1 1 0 mg) と 1 - メチルピペラジン (2 7 1 mg) から、薄黄色アモルファスとして表題化合物 (1 2 6 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7. 56 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 03 (2H, d, J=9. 2Hz), 6. 78 (1H, s), 3. 37-3. 26 (7H, m), 2. 41-2. 38 (4H, m), 2. 20 (3H, s), 2. 02-1. 94 (3H, m), 1. 80-1. 75 (6H, m), 1. 74-1. 59 (6H, m)

実施例 1 8

15 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニルスルホニル] - N - メチルアミノ] チアゾールの合成

実施例 1 6 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - メチルアミノ] チアゾール (1 2 0 mg) とジエタノールアミン (3 1 0 mg) から、無色粉末として表題化合物 (2 8 20 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7. 50 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 79 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 76 (1H, s), 4. 79 (2H, t, J=5. 0Hz), 3. 59-3. 44 (8H, m), 3. 28 (3H, s), 2. 04-1. 93 (3H, m), 1. 86-1. 60 (12H, m)

実施例 1 9

25 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニルスルホニル] - N - メチルアミノ] チアゾールの合成

実施例 1 6 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - メチルアミノ] チアゾール (1 2 0 mg)

と2-アミノエタノール(90mg)から、薄黄色アモルファスとして表題化合物(100mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

5 δ : 7.46 (2H, d, J=9.0Hz), 6.81 (1H, t, J=5.5Hz), 6.76 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=9.0Hz), 4.75 (1H, t, J=5.4Hz), 3.53 (2H, td, J=5.8, 5.4Hz), 3.27 (3H, s), 3.14 (2H, td, J=5.8, 5.5Hz), 2.02-1.94 (3H, m), 1.82-1.76 (6H, m), 1.75-1.60 (6H, m)

実施例20

4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルスルホニル)-N-メチルアミノ]チアゾールの合成

10 実施例15で得られた4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-メチルアミノ]チアゾール(120mg)とエチレングリコール(0.3ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)溶液(0.9ml)を水で冷却しながら、水素化ナトリウム(60%オイル 26mg)を加え、反応温度を90°Cに昇温して1.5時間攪拌した。水で冷却
15 しながら、反応液に塩化アンモニウム水溶液(5ml)を加えて攪拌し、クロロホルム(15ml)で抽出し、有機相を塩化アンモニウム水溶液(5ml)、水と飽和食塩水の1:1混合液(5ml×2)、飽和食塩水(5ml)で順次洗淨した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶
20 媒 クロロホルム:メタノール=160:1)で精製した。更にプレパラティブTLC(展開溶媒 クロロホルム)で精製し、無色アモルファスとして表題化合物(100mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

25 δ : 7.73 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14 (2H, d, J=9.0Hz), 6.82 (1H, s), 4.92 (1H, t, J=5.4Hz), 4.07 (2H, t, J=4.8), 3.72 (2H, td, J=5.4, 4.8Hz), 3.32 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.82-1.76 (6H, m), 1.75-1.60 (6H, m)

実施例21

4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾールの合成

実施例番号 4 - 5 で得られた 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(4 - フル
オロフェニルスルホニル) アミノ] チアゾール (200 mg) の DMF 溶液
(4.0 ml) に水冷下で水素化ナトリウム (60% オイル 22 mg) を加
え、続いて p - メトキシベンジルクロライド (0.11 ml) とヨウ化カリウ
ム (127 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水冷下で水 (10 ml) を
5 加えて攪拌し、酢酸エチル (20 ml) で抽出した後、有機相を水 (10 ml
× 4)、飽和食塩水 (10 ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム ~ クロロホルム : メ
10 タノール = 200 : 1) で精製し、薄黄色油状物質として表題化合物 (211
mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.89 (2H, dd, J=8.9, 5.1Hz), 7.47 (2H, t, J=8.9Hz), 7.26 (2H, d, J=8.7Hz), 6.89-
6.83 (3H, m), 4.98 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m)

15 実施例 2 2

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - メトキシベンジル) - N - (4 -
- モルホリノフェニルスルホニル) アミノ] チアゾールの合成

実施例 16 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フル
オロフェニルスルホニル) - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ] チアゾール
20 (200 mg) とモルホリン (0.3 ml) から、無色アモルファスとして表
題化合物 (170 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.61 (2H, d, J=9.2Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.02 (2H, d, J=9.2Hz), 6.85 (2H, d,
J=8.8Hz), 6.76 (1H, s), 4.94 (2H, s), 3.74-3.67 (7H, m), 3.32-3.26 (4H, m), 2.02-
25 1.94 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m)

実施例 2 3

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (4 - モルホリノフェニルスルホニルアミ
ノ) チアゾールの合成

実施例 2 2 で得られた 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - メトキシベンジル) - N - (4 - モルホリノフェニルスルホニル) アミノ]チアゾール (102 mg) に水で冷却しながらトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) とアニソール (50 μ l) を加え、5 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた
5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (44 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 12.52 (1H, brs), 7.62 (2H, d, J=9.0Hz), 7.00 (2H, d, J=9.0Hz), 6.26 (1H, s), 3.75
10 -3.68 (4H, m), 3.25-3.18 (4H, m), 2.02-1.94 (3H, m), 1.80-1.75 (6H, m), 1.74-
1.59 (6H, m)

実施例 2 4

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - メトキシベンジル) - N - [4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルスルホニル] アミノ]チアゾールの合
15 成

実施例 2 1 で得られた 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (210 mg) と N - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン (0.1 ml) の DMF 溶液 (2.0 ml) に、水素化ナトリウム (60% オイル 36 mg) を加
20 え、室温で 15 分間攪拌した。氷冷下で水と飽和食塩水の 1 : 1 混合液 (5 ml) を加えて攪拌し、クロロホルム (15 ml) で抽出し、有機相を水と飽和食塩水の 1 : 1 混合液 (5 ml \times 3)、飽和食塩水 (5 ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n - ヘ
25 キサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製し、薄黄色油状物質として表題化合物 (149 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.73 (2H, d, J=9.0Hz), 7.28 (2H, d, J=8.9Hz), 7.13 (2H, d, J=9.0Hz), 6.85 (2H, d, J=8.9Hz), 6.80 (1H, s), 4.95 (2H, s), 4.17 (2H, t, J=5.6Hz), 3.70 (3H, s), 3.59-

3. 53 (4H, m), 2. 69 (2H, t, J=5. 6Hz), 2. 48-2. 42 (4H, m), 2. 02-1. 94 (3H, m), 1. 78-1. 61 (12H, m)

実施例 2 5

5 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルスルホニルアミノ]チアゾール・トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 2 3 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - メトキシベンジル) - N - [4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルスルホニル] アミノ] チアゾール (1 4 3 mg) から、無色アモルファスとして表題化合物 (1 4 4 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

δ : 12. 63 (1H, brs), 7. 77 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 12 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 31 (1H, s), 4. 40 (2H, brs), 4. 10-3. 00 (m), 2. 02-1. 94 (3H, m), 1. 80-1. 75 (6H, m), 1. 74-1. 59 (6H, m)

実施例 2 6

15 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニルスルホニル] - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾールの合成

実施例 2 4 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (2 0 4 mg) と N, N - ジメチルエタノールアミン (8 0 μ l) から、無色粉末として表題化合物 (1 4 7 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ : 7. 73 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 28 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 13 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 85 (2H, d, J=8. 7Hz), 6. 79 (1H, s), 4. 96 (2H, s), 4. 17 (2H, t, J=5. 7Hz), 3. 71 (3H, s), 2. 63 (2H, t, J=5. 7Hz), 2. 20 (6H, s), 2. 02-1. 94 (3H, m), 1. 78-1. 60 (12H, m)

実施例 2 7

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニルスルホニルアミノ]チアゾール・トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 2 3 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニルスルホニル] - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (1 3 3 mg) から、薄桃色アモルファスとして表題化合物 (1 1 1 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 7. 77 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 12 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 31 (1H, s), 4. 37 (2H, t, J=5. 0Hz), 3. 51 (2H, t, J=5. 0Hz), 2. 84 (6H, s), 2. 02-1. 94 (3H, m), 1. 78-1. 60 (12H, m)

実施例 2 8

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [4 - [2 - (4 - ピペラジニル) エトキシ]

10 フェニルスルホニルアミノ]チアゾールの合成

(1) 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジニル] エトキシ] フェニルスルホニル - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾールの合成

15 実施例 2 4 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (2 5 0 mg) と t - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 2 5 mg) から黄色油状物質として表題化合物 (1 2 8 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

20 δ : 7. 73 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 28 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 13 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 85 (2H, d, J=8. 7Hz), 6. 79 (1H, s), 4. 95 (2H, s), 4. 18 (2H, t, J=5. 4Hz), 3. 71 (3H, s), 3. 34-3. 27 (4H, m), 2. 72 (2H, t, J=5. 4Hz), 2. 45-2. 38 (4H, m), 2. 02-1. 94 (3H, m), 1. 78-1. 60 (12H, m), 1. 39 (9H, s)

(2) 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [4 - [2 - (4 - ピペラジニル) エトキシ]フェニルスルホニルアミノ]チアゾールの合成

25 実施例 2 3 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジニル] エトキシ] フェニルスルホニル - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (1 1 4 mg) から粗生成物を得た後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホ

ルム：メタノール：28%アンモニア水溶液＝15：1：0.1 ～ 10：1：0.1）で精製し、無色粉末として表題化合物（50mg）を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

- 5 δ : 7.68 (2H, d, J=8.7Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7Hz), 6.06 (1H, s), 4.10 (2H, t, J=5.5Hz), 2.93-2.86 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=5.5Hz), 2.58-2.47 (4H, m), 2.01-1.92 (3H, m), 1.79-1.58 (12H, m)

実施例 29

10 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾールの合成

- 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾール (496mg) と 2-(メチルスルホニル)エタノールのDMF溶液 (1.5ml) に氷冷下で水素化ナトリウム (60%オイル 116mg) を加え、氷冷下で5分間攪拌した後、
15 室温に戻して30分間攪拌した。氷冷下、1M塩酸水溶液 (10ml) を加えて発泡が止むまで攪拌し、酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機相を水 (10ml×3)、飽和食塩水 (10ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝100：1) で精製し、薄黄色アモルファスとして表題化合物 (211mg) を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6)

- 25 δ : 10.70 (1H, brs), 7.64 (2H, d, J=8.9Hz), 7.28 (2H, d, J=8.9Hz), 6.90 (2H, d, J=8.9Hz), 6.85 (2H, d, J=8.9Hz), 6.78 (1H, s), 4.94 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m)

実施例 30

4-(1-アダマンチル)-2-[4-(カルボキシメトキシ)フェニルスルホニルアミノ]チアゾールの合成

(1) 4-(1-アダマンチル)-2-[N-[4-[(t-ブトキシカルボニル)メトキシ]フェニルスルホニル]-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾールの合成

実施例29で得られた4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾール
5 (243mg)のDMF溶液(2.5ml)に氷冷下で水素化ナトリウム(60%オイル 116mg)を加え、5分間攪拌した後、クロロ酢酸t-ブチル(143mg)を加えて室温に戻し、2時間攪拌した。氷冷下、水(10ml)を加えて発泡が止むまで攪拌し、酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機相を水(10ml×4)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、無色アモルファスとして表題化合物(254mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ: 7.75 (2H, d, J=9.0Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (2H, d, J=9.0Hz), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.80 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.60 (12H, m), 1.41 (9H, s).

(2) 4-(1-アダマンチル)-2-[4-(カルボキシメトキシ)フェニルスルホニルアミノ]チアゾールの合成
20

実施例23と同様の方法で4-(1-アダマンチル)-2-[N-[4-[(t-ブトキシカルボニル)メトキシ]フェニルスルホニル]-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾール(209mg)から、白色粉末として表題化合物(145mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ: 12.61 (1H, brs), 7.72 (2H, d, J=9.0Hz), 7.03 (2H, d, J=9.0Hz), 6.30 (1H, s), 4.76 (2H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.60 (12H, m)

実施例31

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [(アミノカルボニル) メトキシ]フェニルスルホニル] - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾールの合成

実施例 29 で得られた 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - ヒドロキシフェニルスルホニル) - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (210 mg) の DMF 溶液 (2.0 ml) に氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイル 18 mg) を加え、5 分間攪拌した後、2 - クロロアセトアミド (77 mg) を加えて室温に戻し、2 時間攪拌した。更にヨウ化カリウム (136 mg) を加えて、室温で 3 時間攪拌した後、80°C に昇温して 3 時間攪拌した。氷冷下、水と飽和食塩水の 1:1 混合液 (5 ml) を加えて発泡が止むまで攪拌し、クロロホルム (20 ml) で抽出した。有機相を水と飽和食塩水の 1:1 混合液 (10 ml × 2)、飽和食塩水 (10 ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール = 80:1) で精製し、薄茶色油状物質として表題化合物 (160 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.77 (2H, d, J=9.0Hz), 7.62 (1H, brs), 7.43 (1H, brs), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (2H, d, J=9.0Hz), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 6.79 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.79-1.61 (12H, m)

実施例 32

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [4 - [(アミノカルボニル) メトキシ]フェニルスルホニルアミノ]チアゾールの合成

実施例 23 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - [4 - [(アミノカルボニル) メトキシ]フェニルスルホニル] - N - (4 - メトキシベンジル) アミノ]チアゾール (160 mg) から、無色粉末として表題化合物 (108 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 12.61 (1H, brs), 7.77 (2H, d, J=9.0Hz), 7.58 (1H, brs), 7.41 (1H, brs), 7.05 (2H, d, J=9.0Hz), 6.30 (1H, s), 4.51 (2H, s), 2.02-1.92 (3H, m), 1.84-1.56 (12H, m)

実施例 3 3

5 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル スルホニル) - N - メチルアミノ] チアゾールの合成

実施例 5 で得られた 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール (100 mg) の DMF 溶液 (10 ml) に氷冷下で水酸化ナトリウム (60% オイル 11 mg) を加え、30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (15 μl) を加えて室温に戻し、一晩攪拌した。氷冷下、水 (5 ml) を加えて発泡が止むまで攪拌し、酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機相を水と飽和食塩水の 1:1 混合液 (5 ml × 2)、飽和食塩水 (5 ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム
15 クロマトグラフィー (展開溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (57 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, t, J=8.0Hz), 6.87 (1H, s),
20 , 3.39 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m)

実施例 3 4

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] チアゾールの合成

(1) 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (3 - クロロ - 2 - メチル
25 フェニルスルホニル) - N - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] チアゾールの合成

実施例 3 3 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール (90 mg) と 2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (32 μl) から無色油状物質

として表題化合物 (55 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.47 (1H, t, J=8.0Hz), 6.93 (1H, s)
5 , 4.53-4.47 (1H, m), 4.18-3.96 (2H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 3.66-3.52 (2H, m), 3.40-
3.28 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.26 (18H, m)

(2) 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]チアゾールの合成

10 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル)-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ]チアゾール (41 mg) のエタノール溶液 (1 ml) に硫酸 (10 μl) を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) と酢酸エチル (15 ml) の混合液に注いだ。分液
15 後、有機相を飽和食塩水 (5 ml) で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=80:1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (57 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

20 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43 (1H, t, J=8.0Hz), 6.90 (1H, s)
, 4.94 (1H, t, J=5.4Hz), 3.91 (2H, t, J=6.2Hz), 3.57 (2H, td, J=6.2, 5.4Hz), 2.42 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m)

実施例 35

25 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(アミノカルボニルメチル)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル)アミノ]チアゾールの合成

実施例 5 で得られた 4-(1-アダマンチル)-2-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニルアミノ)チアゾール (49 mg) の DMF 溶液 (0.5 ml) に氷冷下で水素化ナトリウム (60%オイル 19 mg) を加え、3

0 分間攪拌した後、2 - クロロアセトアミド (11 mg) とヨウ化カリウム (19 mg) を加えて室温に戻し、1.5 時間攪拌した。反応温度を100°C に昇温し、4 時間攪拌した。2 - クロロアセトアミド (11 mg) とヨウ化カリウム (19 mg) を加えて、100°C で3 時間攪拌した後、反応温度を130°C に昇温して、6 時間攪拌した。更に2 - クロロアセトアミド (11 mg) とヨウ化カリウム (19 mg) を加えて、130°C で3 時間攪拌した。氷冷下、水と飽和食塩水の1:1 混合液 (5 ml) を加えて、酢酸エチル (15 ml) で抽出した。有機相を水と飽和食塩水の1:1 混合液 (5 ml × 2)、飽和食塩水 (5 ml) で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=80:1) で精製し、黄色油状物質として表題化合物 (27 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

15 δ : 8.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.54 (1H, brs), 7.48 (1H, t, J=8.0Hz), 7.18 (1H, brs), 6.81 (1H, s), 4.49 (2H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m)

実施例 36

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル) - N - エチルアミノ] チアゾールの合成

20 実施例 33 と同様の方法で4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール (88 mg) とヨウ化エチル (23 μl) から黄色油状物質として表題化合物 (49 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

25 δ : 7.91 (1H, d, J=8.0Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, t, J=8.0Hz), 6.91 (1H, s), 3.90 (2H, q, J=7.0Hz), 2.42 (3H, s), 2.02-1.96 (3H, m), 1.78-1.61 (12H, m), 1.19 (3H, t, J=7.0Hz)

実施例 37

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル
スルホニル) - N - イソブチルアミノ] チアゾールの合成

実施例 3 3 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (3 - クロロ -
2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾール (90 mg) とヨウ化イソ
5 ブチル (122 μ l) から黄色油状物質として表題化合物 (28 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6)

δ : 7.88 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, s)
, 3.71 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.02-1.92 (3H, m), 1.91-1.80 (1H, m), 1.78-
10 1.58 (12H, m), 0.87 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

実施例 3 8

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニルスル
ホニルアミノ] チアゾールの合成

実施例 4 - 2 3 で得られた、4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [2 - (メト
15 キシカルボニル) フェニルスルホニルアミノ] チアゾール (250 mg) をテ
トラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に、水素化リチ
ウムアルミニウム (44 mg) を 5 分間かけて加えた。氷冷下で 1 時間、室温
で 3 時間攪拌した後、反応液を希塩酸に注いだ。得られた溶液を、クロロホル
ム (50 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
20 した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 1) で精
製して、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (180 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$
の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ : 12.62 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J
25 = 7.8 Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$),
7.39 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.31 (1H, s), 5.31 (1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$),
4.95 (2H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 2.04 - 1.94 (3H, m), 1.86 - 1.76 (6H,
m), 1.74 - 1.60 (6H, m)

実施例 3 9

(1) 1-(3-ヒドロキシアダマンチル) エタノンの合成

3-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボン酸 (981 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷冷し、1.2 Mメチルリチウム溶液 (12.5 ml、ジエチルエーテル溶液) を10分間で滴下した。滴下終了後、室温まで
5 温度を上げ、6時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチル (50 ml) で抽出し、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去して、無色固体として表題化合物 (400 mg) を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 4.51 (1H, s), 2.20-
10 2.10 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.62-1.47 (12H, m)

(2) 4-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン合成

1-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル) エタノン (390 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に、室温で臭素 (0.11 ml) を加えた。
15 徐々に60℃まで加熱し、同温で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、チオウレア (152 mg) を加え室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:5:0.5) で精製し、無色固体として表題化合物 (250 mg) を得た。¹H-
20 NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 6.77 (2H, br s), 6.00 (1H, s), 4.40 (1H, s), 2.14 (2H, br s), 1.70-1.47 (12H, m)

(3) 4-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-2-[N-[(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-N-メチルアミノ]チアゾールの合成

4-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン (220 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.270 ml) とトリメチルシリルクロリド (0.123 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。再び氷冷し4-ジメチルアミノピリジン (1

0.8 mg) と 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (495 mg) を加え、室温に戻して一晩攪拌した。28%アンモニア水 (0.2 ml) を加え室温で2時間攪拌した後、35%塩酸 (1 ml) とメタノール (5 ml) を加えて15分間攪拌した。クロロホルム (50 ml) を加え、飽和食塩水 (30 ml × 3) で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 100 : 3) で精製し、これに酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取して淡黄色固体として表題化合物 (153 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 12.98 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=2.1Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 6.40 (1H, d, J=1.9Hz), 2.61 (3H, s), 2.14 (2H, br s), 1.76-1.45 (12H, m)

実施例 40

15 (1) 4-(1-アダマンチル)-5-(エトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール臭化水素酸塩の合成

エチル 3-(1-アダマンチル)-3-オキソプロピオネート (2.00 g) のエタノール溶液 (20 ml) に臭素 (0.41 ml) を加え 80°C で 30 分攪拌した後、室温に戻し、チオウレア (0.49 g) を 45°C で 3 時間攪拌した後、室温に戻して一晩攪拌した。析出した固体を吸引濾取して回収し、無色粉末として表題化合物 (1.31 g) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 2.15-2.08 (6H, m), 2.04-1.95 (3H, m), 1.78-1.64 (6H, m), 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz)

25 (2) 4-(1-アダマンチル)-5-(エトキシカルボニル)-2-[(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)スルホニル]アミノチアゾールの合成

実施例 4 と同様の方法で 4-(1-アダマンチル)-5-(エトキシカルボニル)-2-アミノチアゾール臭化水素酸塩 (500 mg) と 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (762 mg) から、薄橙色

アモルファスとして表題化合物 (723 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 8.09 (1H, d, J=8.6Hz), 8.03 (1H, d, J=2.0Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.63 (3H, s), 2.12-1.95 (9H, m), 1.75-1.60 (6H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz)

実施例 4 1

4 - (1 - アダマンチル) - 5 - メチル - 2 - {[(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) スルホニル] アミノ} チアゾールの合成 (A) 及び 4 - (1 - アダマンチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - {[(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) スルホニル] アミノ} チアゾールの合成 (B)

実施例 4 0 (2) で得た 4 - (1 - アダマンチル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - {[(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) スルホニル] アミノ} チアゾール (600 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (24 ml) に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (83 mg) を加え、室温に戻して 3 時間攪拌した後、更に水素化リチウムアルミニウム (41 mg) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷下で 0.5 M 塩酸水溶液 (30 ml) に滴下した後、クロロホルム (50 ml) で抽出し飽和食塩水 (30 ml) で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製した後に、更にプレパラティブ TLC (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (A) (236 mg) 及び薄黄色粉末として表題化合物 (B) (118 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

表題化合物 (A)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 12.40 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.97 (1H, d, J=2.1Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.92-2.02 (9H, m), 1.75-1.60 (6H, m)

表題化合物 (B)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) δ : 13.06 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.95 (1H, d, J=2.1Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 5.79 (1H, t, J=5.5Hz), 4.60 (2H, d, J=5.5Hz), 2.60 (3H, s), 2.00-1.89 (9H, m), 1.75-1.59 (6H, m)

5 実施例 4 2

(1) 4-(1-アダマンチル)-2-[(2-フルオロフェニルスルホニル)アミノ]チアゾールの合成

実施例 4 と同様の方法で 4-(1-アダマンチル)-2-アミノチアゾール臭化水素酸塩 (600mg) と 2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (741mg) から、薄茶色粉末として表題化合物 (882mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) δ : 12.84 (1H, br s), 7.99 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.20-7.45 (2H, m), 6.36 (1H, s), 1.60-2.06 (15H, m)

15 (2) 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(2-フルオロフェニルスルホニル)-N-(4-

-メトキシベンジル)アミノ]チアゾールの合成

実施例 2 1 と同様の方法で 4-(1-アダマンチル)-2-[(2-フルオロフェニルスルホニル)アミノ]チアゾール (800mg) と p-メトキシベンジルクロライド (444 μ l) から、茶色油状物質として表題化合物 (200mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) δ : 7.92 (1H, td, J=7.5, 1.7Hz), 7.80 (1H, m), 7.55-7.40 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.80 (1H, s), 5.06 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.02-1.94 (3H, m), 1.75-1.60 (12H, m)

25 (3) 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(4-メトキシベンジル)-N-[2-(2-モルホリノエトキシ)フェニルスルホニル]アミノ]チアゾールの合成

実施例 2 4 と同様の方法で 4-(1-アダマンチル)-2-[N-(2-フルオロフェニルスルホニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]チアゾール

(188 mg) と N - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン (96 mg) から、薄茶色油状物質として表題化合物 (79 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 7.93 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz), 7.65 (1H, m),
5 7.36 (2H, d, J=8.7Hz), 7.29 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12 (1H, t, J=7.9 Hz),
6.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.65 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.20 (2H, t,
J=6.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.52 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=6.0Hz), 2.40 (4H,
m), 2.02-1.94 (3H, m), 1.80-1.60 (12H, m)

10 (4) 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [2 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルスルホニルアミノ]チアゾールの合成

実施例 23 と同様の方法で 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [N - (4 - メトキシベンジル) - N - [2 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルスルホニル] アミノ]チアゾール (67 mg) から無色アモルファスとして表題化合物 (48 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 7.82 (1H, dd, J=7.7, 1.7Hz), 7.52 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.6Hz), 7.04 (1H, m), 6.32 (1H, s), 4.10 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.55 (2H, m), 2.55-2.37 (6H, m), 2.04-1.58 (15H, m)

実施例 43

20 (1) 3 - メトキシアダマンタン - 1 - カルボン酸メチルエステルの合成

水素化ナトリウム (60% オイル, 400 mg) を n - ヘキサン (20 ml × 3) で洗浄し、DMF (30 ml) を加え、更に 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - カルボン酸 (980 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。この溶液に、ヨウ化メチル (0.93 ml) を加え室温で一晩攪拌した。反応液をジエチルエーテル (150 ml) で希釈し、水 (100 ml × 3) 次いで飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (800 mg) を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.67 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.36-2.14 (2H, m), 1.92-1.53 (12H, m)

(2) 3-メトキシアダマンタン-1-カルボン酸の合成

3-メトキシアダマンタン-1-カルボン酸メチルエステル (710 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、5 M NaOH水溶液 (0.95 ml) を加えて、一晩攪拌した。更に70°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に0.5 M塩酸水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム (50 ml) で抽出した。クロロホルム相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去し無色固体として表題化合物 (650 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 12.11 (1H, s), 3.11 (3H, s), 2.23-2.13 (2H, m), 1.74-1.48 (12H, m)

(3) N, 3-ジメトキシ-N-メチルアダマンタン-1-カルボン酸アミドの合成

3-メトキシアダマンタン-1-カルボン酸 (610 mg) とN,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (284 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (426 mg)、トリエチルアミン (0.44 ml) のDMF (6 ml) 溶液に、氷冷下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (604 mg) を加え1時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 M塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (540 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の結果は、以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.68 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.16 - 2.36 (2H, m), 2.01-1.96 (2H, m), 1.94-1.87 (3H, m), 1.78-1.68 (4H, m), 1.64-1.54 (3H, m)

(4) 1-(3-メトキシ-1-アダマンチル)エタノンの合成

窒素置換下、N, 3-ジメトキシ-N-メチルアダマンタン-1-カルボン酸アミド (540 mg) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に氷冷下、3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (2.82 ml) を滴下し、同温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水に (40 ml) にあけ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色油状物質として表題化合物 (400 mg) を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 3.25 (3H, s), 2.41-2.24 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.83-1.70 (9H, m), 1.66-1.51 (3H, m)

10 (5) 4-(3-メトキシ-1-アダマンチル)-1, 3-チアゾール-2-アミン臭化水素酸塩の合成

実施例39(2)と同様の方法で1-(3-メトキシ-1-アダマンチル)エタノン (400 mg) と臭素 (0.11 ml) とチオウレア (146 mg) から、無色粉末として表題化合物 (490 mg) を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 6.50 (1H, s), 3.14 (3H, s), 2.39-2.12 (2H, m), 1.87-1.43 (12H, m)

(6) 3-クロロ-N-[4-(3-メトキシ-1-アダマンチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

20 実施例4と同様の方法で4-(3-メトキシ-1-アダマンチル)-1, 3-チアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (103 mg) と3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンニルクロリド (135 mg) から、無色粉末として表題化合物 (80 mg) を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.75 (1H, br s) 7.91 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.39 (1H, t like, J=7.9), 6.39 (1H, s), 3.11 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.26-2.10 (2H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.73-1.68 (4H, m), 1.67-1.59 (4H, m), 1.58-1.47 (2H, m)

実施例44

5-クロロ-N-[4-(3-メトキシ-1-アダマンチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド
の合成

実施例4と同様の方法で4-(3-メトキシ-1-アダマンチル)-1,3-チアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(103mg)と5-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-スルホニルクロリド(168mg)から、無色粉末として表題化合物(61mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.96(1H, brs), 8.06(1H, d, J=8.7 Hz), 7.98(1H, d, J=2.0 Hz), 7.54(1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 6.45(1H, s), 3.11(3H, s), 2.61(3H, s), 2.29-2.09(2H, m), 1.77-1.73(2H, m), 1.73-1.67(4H, m), 1.66-1.59(4H, m), 1.57-1.46(2H, m)

実施例45

4-(1-アダマンチル)-2-(2-ナフチルスルホニルアミノ)チアゾールの合成

参考例2で得た4-(1-アダマンチル)-2-アミノチアゾール(50mg)のクロロホルム(3ml)溶液に、ピリジン(68.3μl)を加えた後、2-ナフタレンスルホニルクロリド(191.9mg)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い、100℃で15分攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液洗浄し、有機相を減圧で濃縮した。得られた残渣をTLCプレート(富士シリシア化学社製TLCプレートNH)を用いて精製したところ、無色固体として表題化合物(40.1mg)を得た。¹H-NMRの結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 9.45(1H, s), 8.52(1H, s), 8.06-7.79(4H, m), 7.76-7.45(2H, m), 5.93(1H, s), 2.20-1.96(3H, m), 1.95-1.46(12H, m)

実施例46

4-(1-アダマンチル)-2-(2,3,4-トリクロロフェニルスルホニルアミノ)チアゾールの合成

実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ : 8.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.00 (1H, s), 2.21-2.01 (3H, m), 1.93-1.62 (12H, m)

5 実施例 4 7

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ : 9.93 (1H, br s), 7.93-7.77 (1H, m), 7.09-6.93 (1H, m), 6.02 (1H, s), 2.22-2.02 (3H, m), 1.92-1.66 (12H, m)

実施例 4 8

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 6 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

15 実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ : 9.85 (1H, br s), 7.49-7.37 (2H, m), 7.33-7.20 (1H, m), 5.98 (1H, s), 2.18-2.04 (3H, m), 1.92-1.66 (9H, m), 1.65-1.51 (3H, m)

20 実施例 4 9

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(3 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルアミノ] チアゾールの合成

実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ : 9.83 (1H, br s), 6.90 (1H, s), 6.03 (1H, s), 2.20-2.05 (3H, m), 1.95-1.54 (12H, m)

実施例 5 0

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 3 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.85 (1H, br s), 8.16 (1H, dd, J=7.9, 1.55 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.1, 1.55 Hz), 7.37-7.29 (1H, m), 5.99 (1H, s), 2.18-2.04 (3H, m), 1.92-1.51 (12H, m)

実施例 5 1

4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

10 実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.87 (1H, br s), 8.17-7.89 (1H, m), 7.04-6.81 (2H, m), 5.99 (1H, s), 2.22-2.00 (3H, m), 1.97-1.57 (12H, m)

実施例 5 2

15 4 - (1 - アダマンチル) - 2 - [(2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - イル) スルホニルアミノ] チアゾールの合成

実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.81 (1H, br s), 7.19 (1H, s), 6.00 (1H, s), 2.23-1.97 (3H, m), 1.95-1.57 (12H, m)

20 実施例 5 3

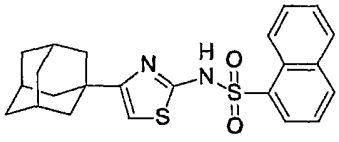
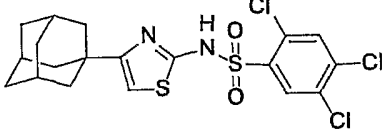
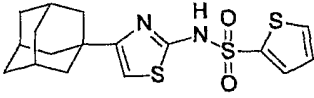
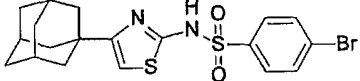
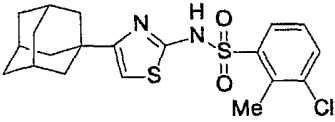
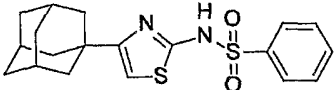
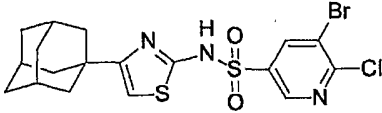
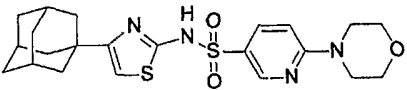
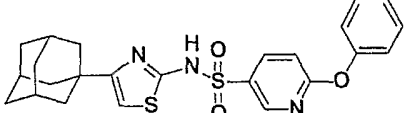
4 - (1 - アダマンチル) - 2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) チアゾールの合成

実施例 4 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。¹H-NMR の結果は、以下のとおりであった。

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.84 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.3 Hz), 5.98 (1H, s), 2.38 (3H, s), 2.19-2.03 (3H, m), 1.93-1.61 (12H, m)

上記実施例で得られた化合物の構造を表 2 にまとめて表す。

表 2. 実施例 1 ~ 5 3 で得られた化合物の構造を表す。

実施例番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41(A)	
41(B)	
42	
43	

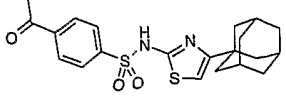
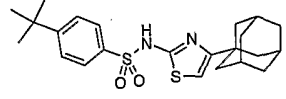
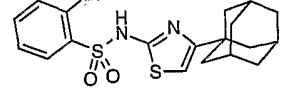
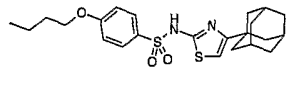
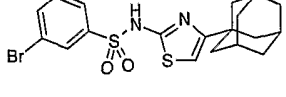
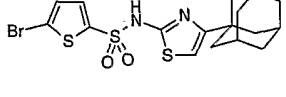
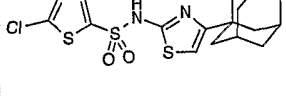
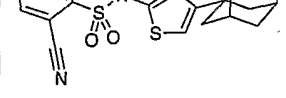
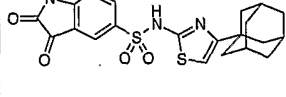
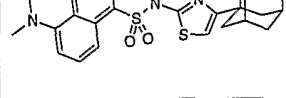
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

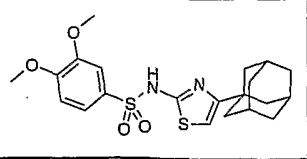
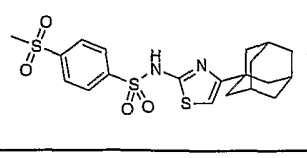
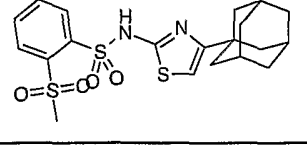
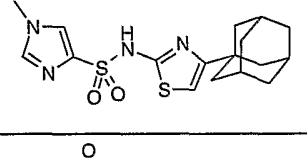
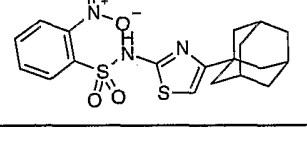
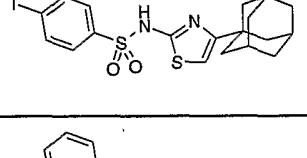
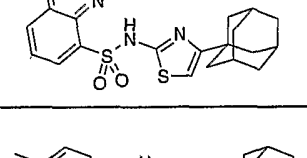
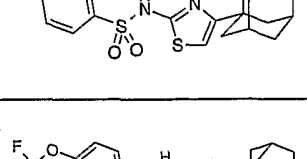
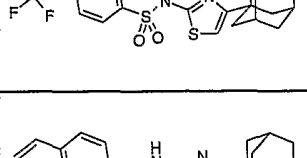
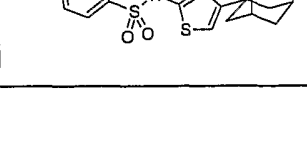
実施例 5 4

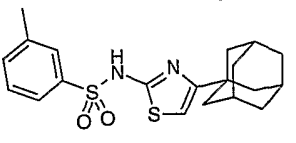
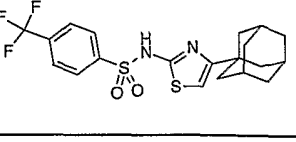
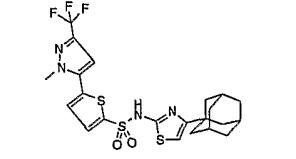
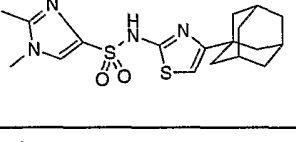
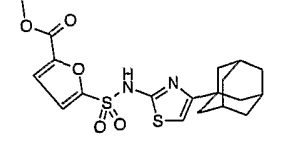
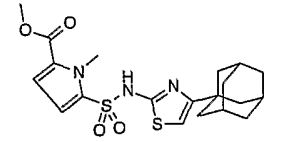
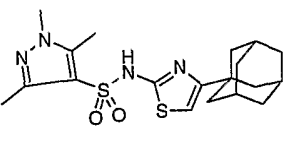
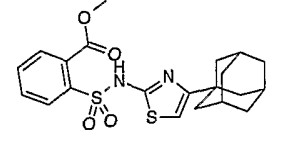
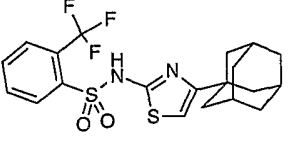
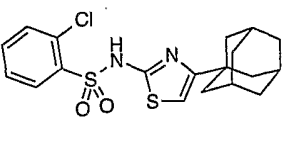
化合物 5 4 - 1 ~ 化合物 5 4 - 2 1 7 の製造

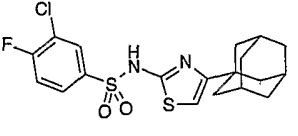
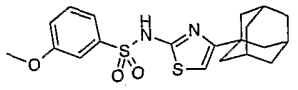
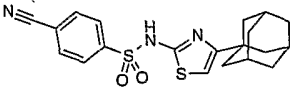
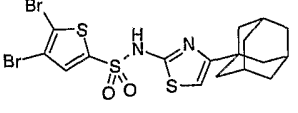
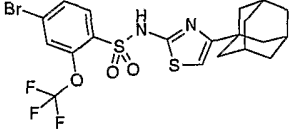
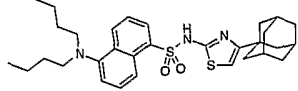
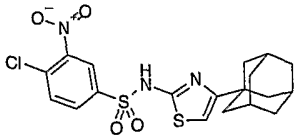
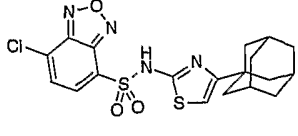
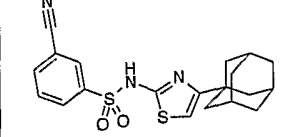
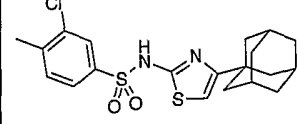
N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン (150 μl) のクロロホルム (700 μl) 溶液に、参考例 2 で得た 4-(1-アダマ

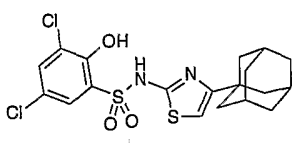
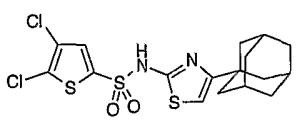
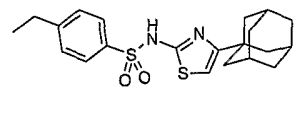
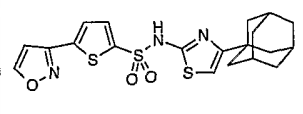
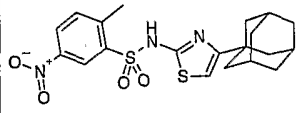
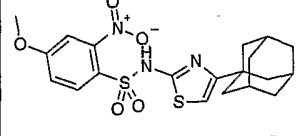
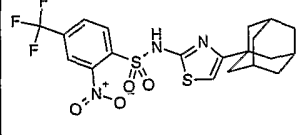
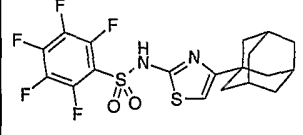
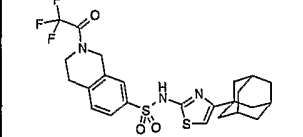
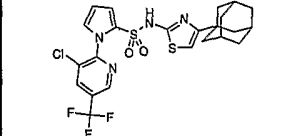
- ンチル) - 2 - アミノチアゾール (30 μmol) を加えた後、それぞれ対応するスルホニルクロリド (120 μmol) を加え、50°Cで二晩攪拌した。反応液をろ過した後に、溶媒を減圧で濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、下記表に示した目的物を得た。構造式及び質量分析データを下記表に記載した。

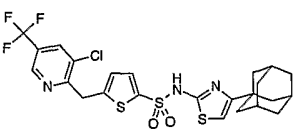
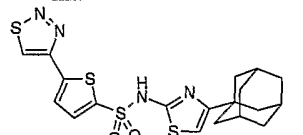
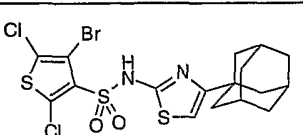
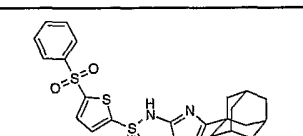
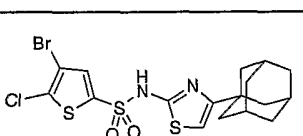
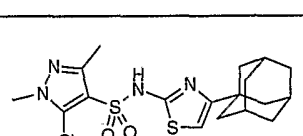
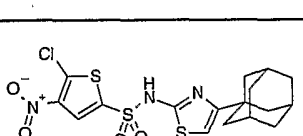
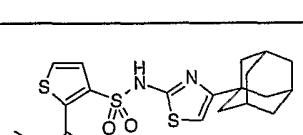
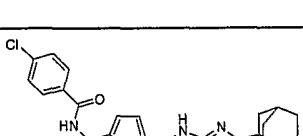
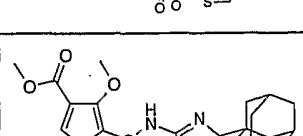
化合物番号	構造式	分子式	MS(APCI) [M+H] ⁺
54-1		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	417
54-2		C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S ₂	431
54-3		C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₂ S ₂	453, 455
54-4		C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ S ₂	447
54-5		C ₁₉ H ₂₁ Br ₂ N ₂ O ₂ S ₂	453, 455
54-6		C ₁₇ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S ₃	459, 461
54-7		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S ₃	415
54-8		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	400
54-9		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄ S ₂	458
54-10		C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₂	468

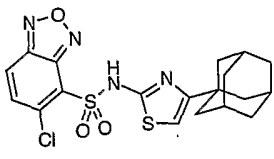
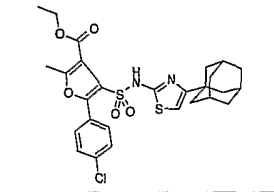
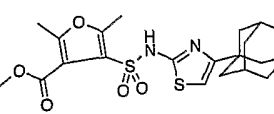
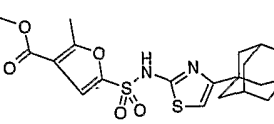
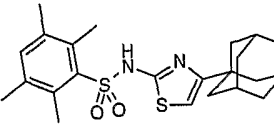
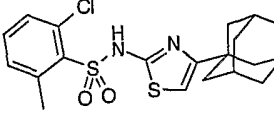
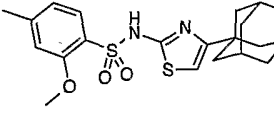
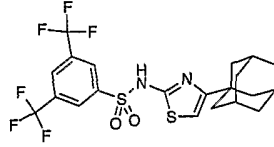
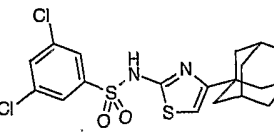
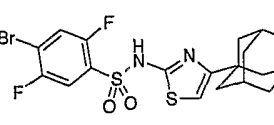
54-11		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	435
54-12		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₃	453
54-13		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₃	453
54-14		C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂	379
54-15		C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	420
54-16		C ₁₉ H ₂₁ I ₂ N ₂ O ₂ S ₂	501
54-17		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂	426
54-18		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	389
54-19		C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	459
54-20		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	401

54-21		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	389
54-22		C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	443
54-23		C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S ₃	529
54-24		C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	393
54-25		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅ S ₂	423
54-26		C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂	436
54-27		C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	407
54-28		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	433
54-29		C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	443
54-30		C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S ₂	409

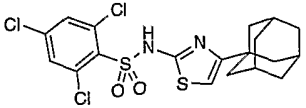
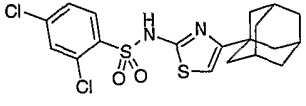
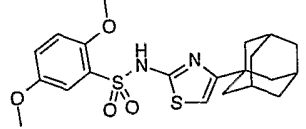
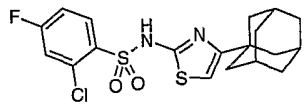
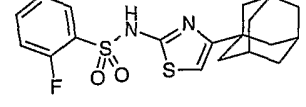
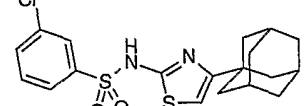
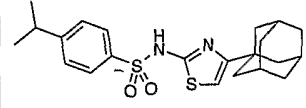
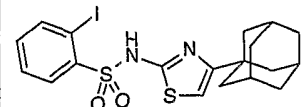
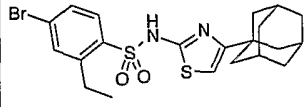
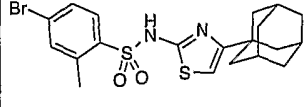
54-31		C ₁₉ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ S ₂	427
54-32		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	405
54-33		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	400
54-34		C ₁₇ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O ₂ S ₃	537, 539, 541
54-35		C ₂₀ H ₂₀ BrF ₃ N ₂ O ₃ S ₂	537, 539
54-36		C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₂ S ₂	552
54-37		C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S ₂	454
54-38		C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ S ₂	451
54-39		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	400
54-40		C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S ₂	423

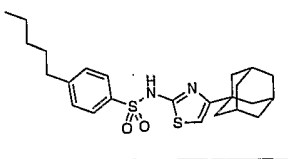
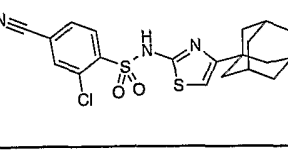
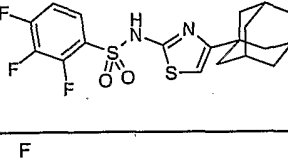
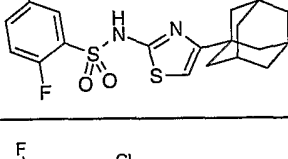
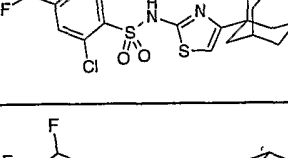
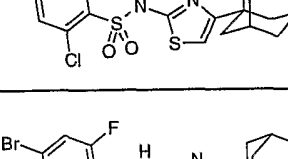
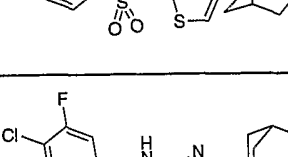
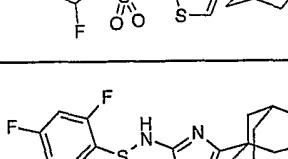
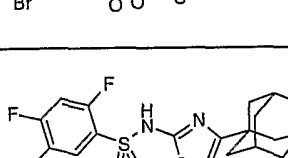
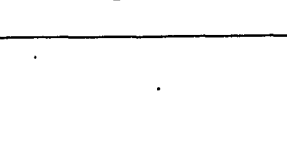
54-41		C19H20Cl2N2O3S2	459, 461
54-42		C17H18Cl2N2O2S3	449, 451
54-43		C21H26N2O2S2	403
54-44		C20H21N3O3S3	448
54-45		C20H23N3O4S2	434
54-46		C20H23N3O5S2	450
54-47		C20H20F3N3O4S2	488
54-48		C19H17F5N2O2S2	465
54-49		C24H26F3N3O3S2	526
54-50		C23H22ClF3N4O2S2	543

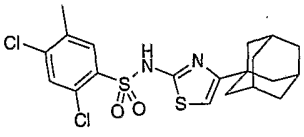
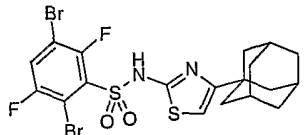
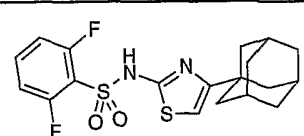
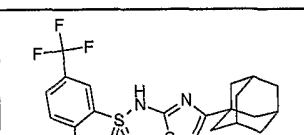
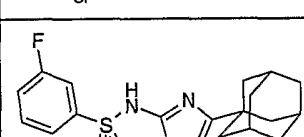
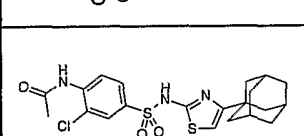
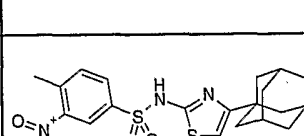
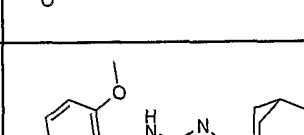
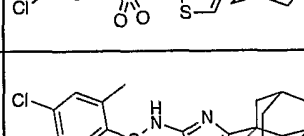
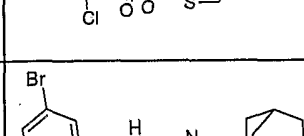
54-51		C ₂₄ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₃	574
54-52		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₄	465
54-53		C ₁₇ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S ₃	527, 529, 531
54-54		C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₄	521
54-55		C ₁₇ H ₁₈ BrClN ₂ O ₂ S ₃	493, 495
54-56		C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S ₂	427
54-57		C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S ₃	460
54-58		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₃	439
54-59		C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ S ₃	546 MS(APCI) [M-H] ⁻
54-60		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅ S ₃	469

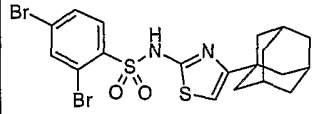
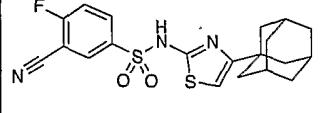
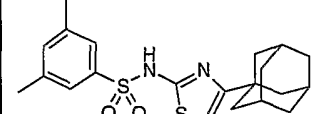
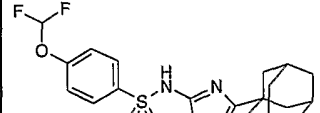
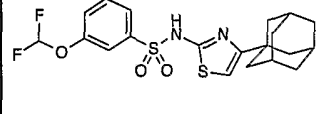
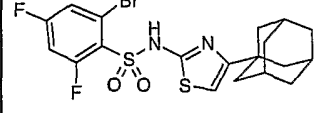
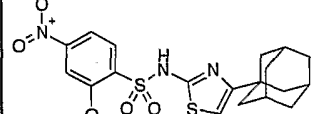
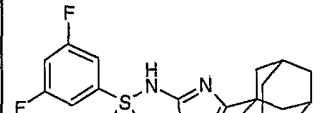
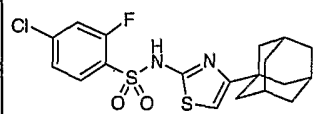
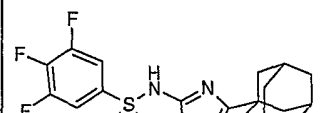
54-61		C19H19ClN4O3S2	451
54-62		C27H29ClN2O5S2	561
54-63		C21H26N2O5S2	451
54-64		C20H24N2O5S2	437
54-65		C23H30N2O2S2	431
54-66		C20H23ClN2O2S2	423
54-67		C21H26N2O3S2	419
54-68		C21H20F6N2O2S2	511
54-69		C19H20Cl2N2O2S2	443, 445
54-70		C19H19BrF2N2O2S2	489, 491

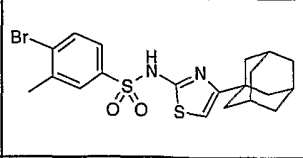
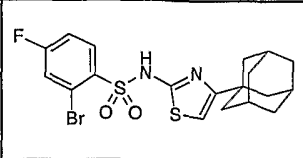
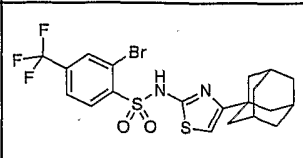
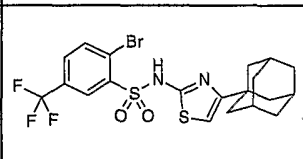
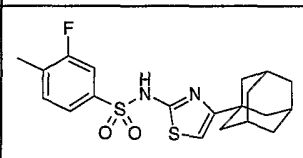
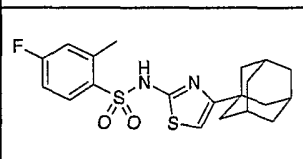
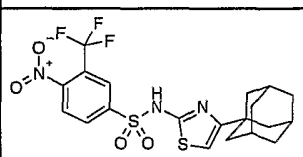
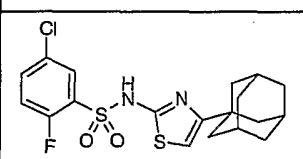
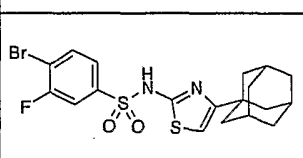
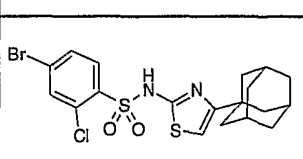
54-71		C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ S ₂	447
54-72		C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₃ S ₂	483, 485
54-73		C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S ₂	407
54-74		C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ S ₂	445
54-75		C ₂₅ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₃ S ₂	570
54-76		C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₂ S ₂	531, 533, 535
54-77		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	419
54-78		C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	443, 445
54-79		C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	459
54-80		C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	459

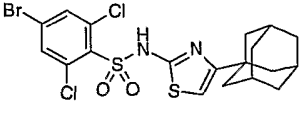
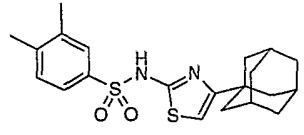
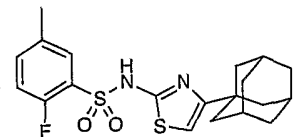
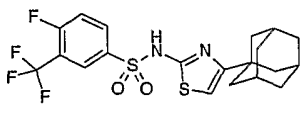
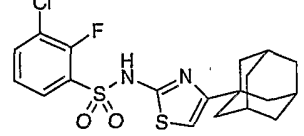
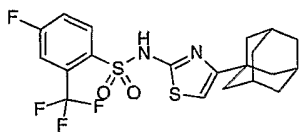
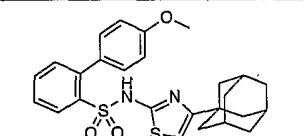
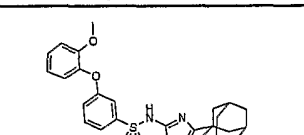
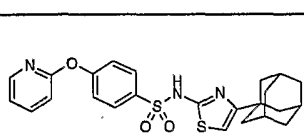
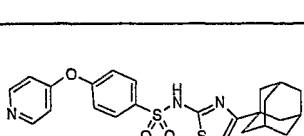
54-81		C ₁₉ H ₁₉ Cl ₃ N ₂ O ₂ S ₂	477, 479
54-82		C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	443, 445
54-83		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	435
54-84		C ₁₉ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ S ₂	427
54-85		C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₂ S ₂	393
54-86		C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S ₂	409
54-87		C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S ₂	417
54-88		C ₁₉ H ₂₁ IN ₂ O ₂ S ₂	501
54-89		C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ O ₂ S ₂	481, 483
54-90		C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ S ₂	467, 469

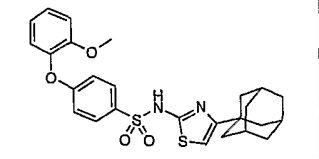
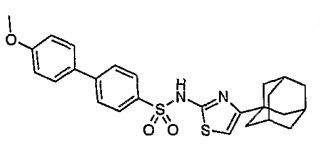
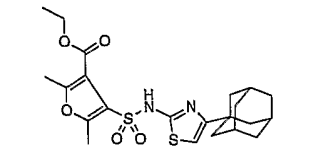
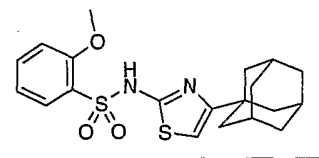
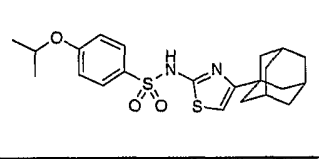
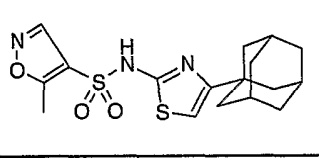
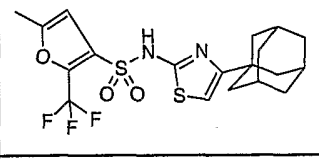
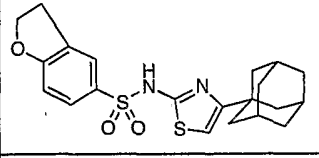
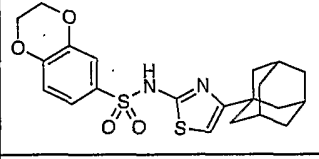
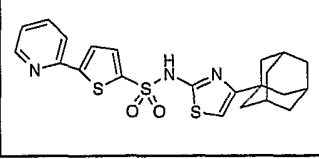
54-91		C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ S ₂	445
54-92		C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S ₂	434
54-93		C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	429
54-94		C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S ₂	411
54-95		C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	511, 513
54-96		C ₁₉ H ₁₉ ClF ₂ N ₂ O ₂ S ₂	445
54-97		C ₁₉ H ₂₀ BrFN ₂ O ₂ S ₂	471, 473
54-98		C ₁₉ H ₁₉ ClF ₂ N ₂ O ₂ S ₂	445
54-99		C ₁₉ H ₁₉ BrF ₂ N ₂ O ₂ S ₂	489, 491
54-100		C ₁₉ H ₁₉ ClF ₂ N ₂ O ₂ S ₂	445

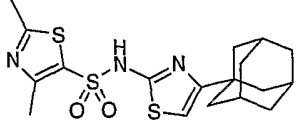
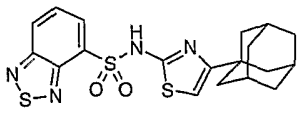
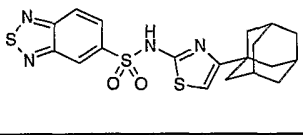
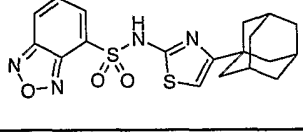
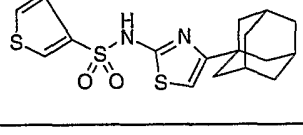
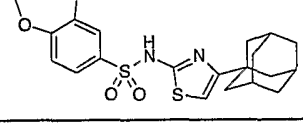
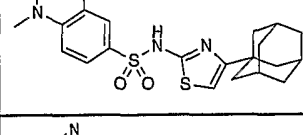
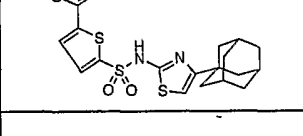
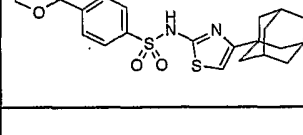
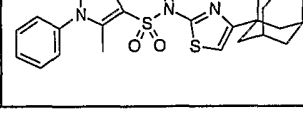
54-101		C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	457, 459
54-102		C ₁₉ H ₁₈ Br ₂ F ₂ N ₂ O ₂ S ₂	567, 569, 571
54-103		C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S ₂	411
54-104		C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ S ₂	477
54-105		C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₂ S ₂	393
54-106		C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S ₂	466
54-107		C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ S ₂	434
54-108		C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ S ₂	439
54-109		C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	457, 459
54-110		C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₂ S ₂	531, 533, 535

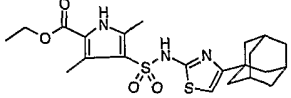
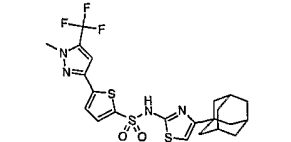
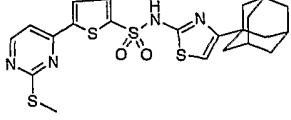
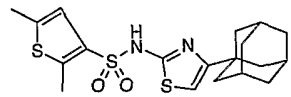
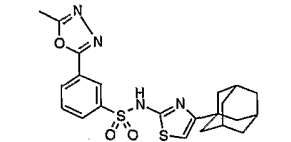
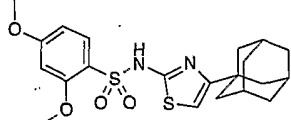
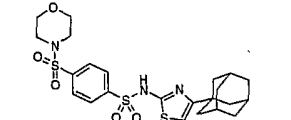
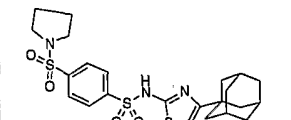
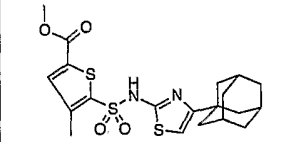
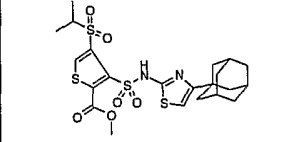
54-111		C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₂ S ₂	531, 533, 535
54-112		C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ₂	418
54-113		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂	403
54-114		C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₃ S ₂	441
54-115		C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₃ S ₂	441
54-116		C ₁₉ H ₁₉ BrF ₂ N ₂ O ₂ S ₂	489, 491
54-117		C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₅ S ₂	450
54-118		C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S ₂	411
54-119		C ₁₉ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ S ₂	427
54-120		C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	429

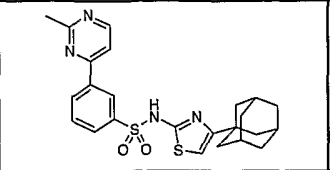
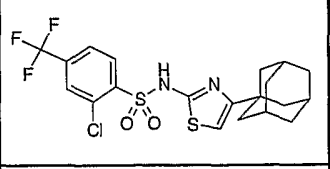
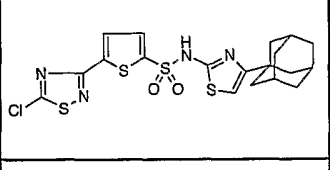
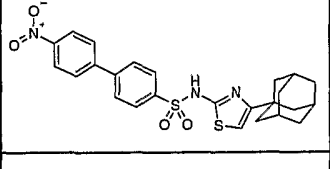
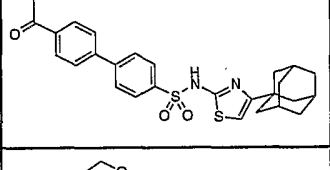
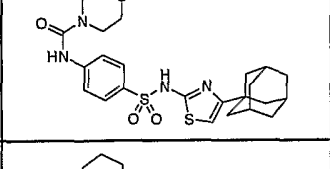
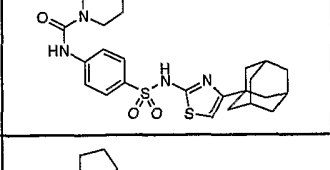
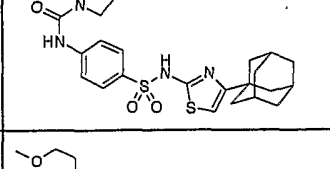
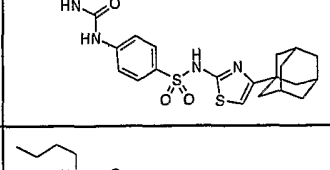
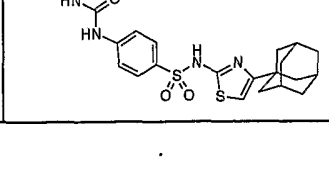
54-121		C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ S ₂	467, 469
54-122		C ₁₉ H ₂₀ BrFN ₂ O ₂ S ₂	471, 473
54-123		C ₂₀ H ₂₀ BrF ₃ N ₂ O ₂ S ₂	521, 523
54-124		C ₂₀ H ₂₀ BrF ₃ N ₂ O ₂ S ₂	521, 523
54-125		C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S ₂	407
54-126		C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S ₂	407
54-127		C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂	488
54-128		C ₁₉ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ S ₂	427
54-129		C ₁₉ H ₂₀ BrFN ₂ O ₂ S ₂	471, 473
54-130		C ₁₉ H ₂₀ BrClN ₂ O ₂ S ₂	487, 489

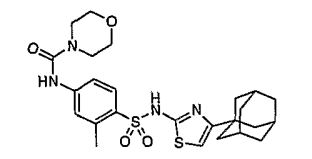
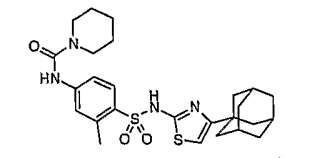
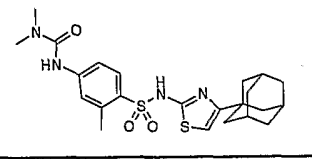
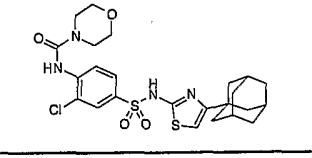
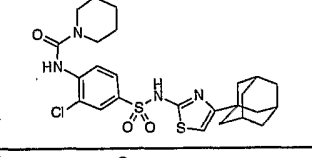
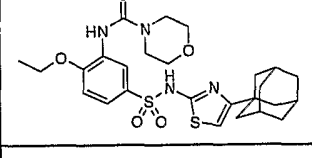
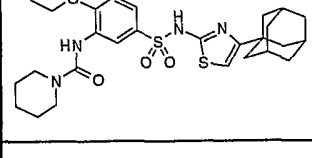
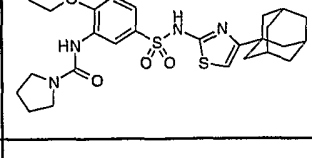
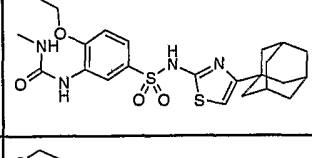
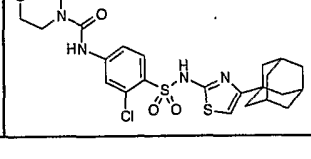
54-131		C ₁₉ H ₁₉ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	521, 523, 525
54-132		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂	403
54-133		C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S ₂	407
54-134		C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂ S ₂	461
54-135		C ₁₉ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ S ₂	427
54-136		C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂ S ₂	461
54-137		C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂	481
54-138		C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ S ₂	497
54-139		C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	468
54-140		C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	468

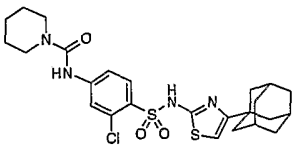
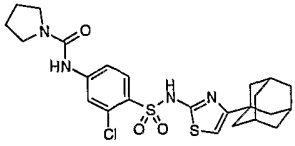
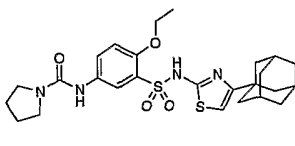
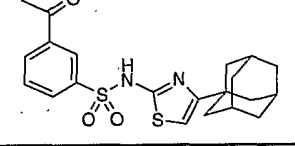
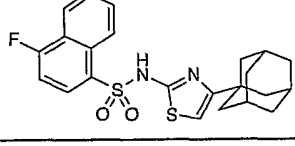
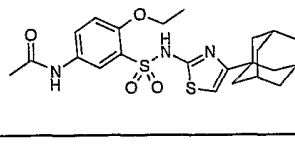
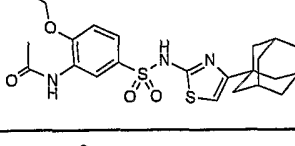
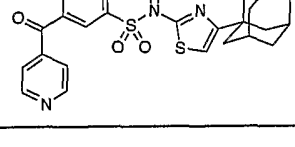
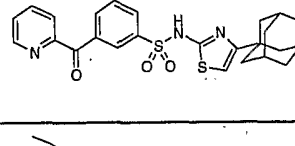
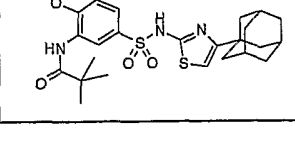
54-141		C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ S ₂	497
54-142		C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂	481
54-143		C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅ S ₂	465 MS(ESI) [M+H] ⁺
54-144		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	405
54-145		C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂	433
54-146		C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	378 MS(ESI) [M- H] ⁻
54-147		C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	447
54-148		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	417
54-149		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	433
54-150		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₃	458

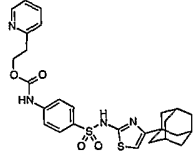
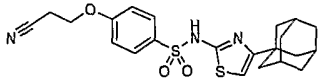
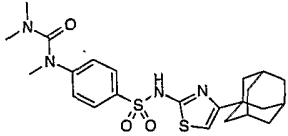
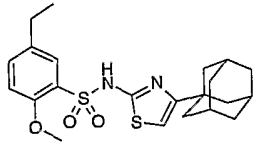
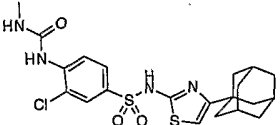
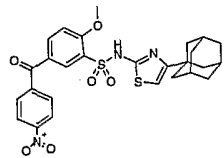
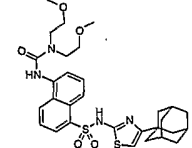
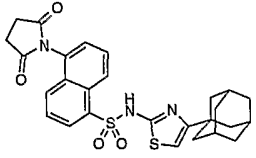
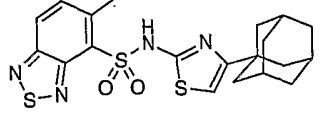
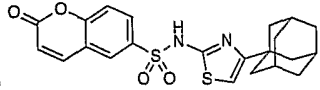
54-151		C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₃	410
54-152		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₃	433
54-153		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₃	433
54-154		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	417
54-155		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₃	381
54-156		C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	447
54-157		C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂	446
54-158		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₃	448
54-159		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂	442
54-160		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	455

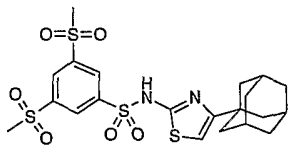
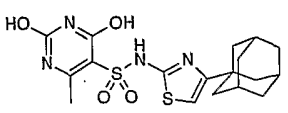
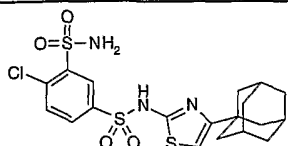
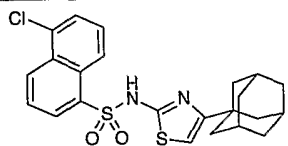
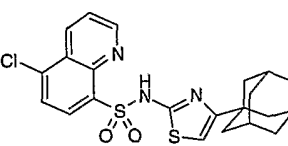
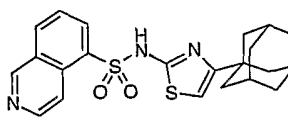
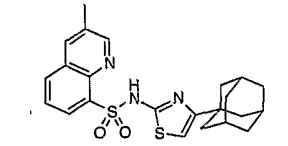
54-161		C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S ₂	464
54-162		C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S ₃	529
54-163		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₄	505
54-164		C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₃	409
54-165		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂	457
54-166		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	435
54-167		C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₅ S ₃	524
54-168		C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₄ S ₃	508
54-169		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₃	453
54-170		C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₄	545

54-171		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	467
54-172		C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ S ₂	477
54-173		C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S ₄	499
54-174		C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂	496
54-175		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂	493
54-176		C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂	503
54-177		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ S ₂	501
54-178		C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂	487
54-179		C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂	491
54-180		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₃ S ₂	487 MS(APCI) [M-H] ⁻

54-181		C25H32N4O4S2	517
54-182		C26H34N4O3S2	515
54-183		C23H30N4O3S2	475
54-184		C24H29ClN4O4S2	537
54-185		C25H31ClN4O3S2	535
54-186		C26H34N4O5S2	547
54-187		C27H36N4O4S2	545
54-188		C26H34N4O4S2	531
54-189		C23H30N4O4S2	491
54-190		C24H29ClN4O4S2	535 MS(APCI) [M-H] ⁻

54-191		C ₂₅ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S ₂	535
54-192		C ₂₄ H ₂₉ ClN ₄ O ₃ S ₂	521
54-193		C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₄ S ₂	531
54-194		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	417
54-195		C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S ₂	443
54-196		C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₄ S ₂	476
54-197		C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₄ S ₂	476
54-198		C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	480
54-199		C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	480
54-200		C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₄ S ₂	518

54-201		C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂	539
54-202		C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	444
54-203		C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂	475
54-204		C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂	433
54-205		C ₂₁ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S ₂	481
54-206		C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₆ S ₂	554
54-207		C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₅ S ₂	599
54-208		C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ S ₂	522
54-209		C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₃	447
54-210		C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	443

54-211		C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₆ S ₄	529 MS(APCI) [M-H] ⁻
54-212		C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	421 MS(ESI) [M-H] ⁻
54-213		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ S ₃	488
54-214		C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S ₂	459
54-215		C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ S ₂	460, 462
54-216		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂	426
54-217		C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S ₂	440

(試験例) 11 β HSD1 阻害試験

試験化合物の 11 β HSD1 阻害活性を以下のようにして評価した。

30mM TrisHCl (pH7. 4) /1mM EDTA 緩衝液中に 200nM NADPH を加えた反応液に酵素源であるヒト肝臓ミクロソーム (Tissue Transformation Technologies 社) を 10 μ g/ml として添加し、さらに試験化合物を加えた。その後、終濃度 100nM となるように基質であるコルチゾン溶液を加え、反応を開始させた。37 $^{\circ}$ C で 80 分間インキュベーションした後、非特異的な阻害剤である 18 β グリチルレチン酸を終濃度 100 μ M として加えることで反応を停止させた。生成したコルチゾール量を HTRF8 (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 法による検出キット (日本シエリング株式会社) を用いて定量した。本系は、ユーロピウムで標識された抗コルチゾール抗体と XL665 が標識されたコルチゾールの間で生じる蛍光共鳴エネルギー移動を検出する系であり、未標識のコルチゾールを加えると競合反応により、結合のシグナルが減弱する。この時、キット付属の濃度既知のコルチゾールにより標準曲線を作製し、反応によって生成するコルチゾール量を評価した。酵素を含まないウェルのコルチゾール生成量をバックグラウンド、化合物を含まないウェルのコルチゾール生成量を 100%の酵素活性として、それぞれの化合物について 50 μ M から公比 3 の希釈系列につき評価し、IC₅₀ 値を算出した。

実施例 4-10 の化合物 IC₅₀ 値 16nM

20 実施例 4-21 の化合物 IC₅₀ 値 42nM

産業上の利用可能性

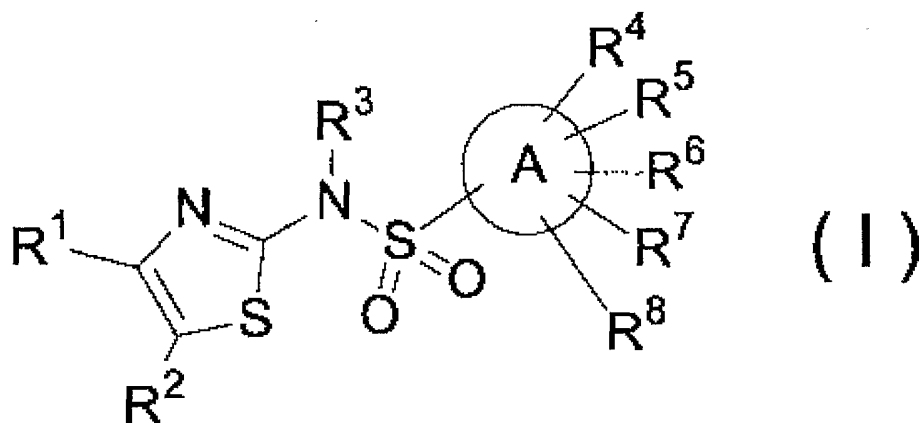
本発明のチアゾール誘導体は、新規化合物として、医療を含めた様々な分野で利用され得る。

25 本発明のチアゾール誘導体、その医薬上許容される塩、及びその溶媒和物は、11 β -HSD1 阻害剤及び医薬組成物の有効成分などとして利用され得る。

本発明の 11 β -HSD1 阻害剤及び医薬組成物は、医薬として利用され得る。

請求の範囲

1.



[式中、

5 R^1 は、アダマンチル基、又は「水酸基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、及び $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる1～3個の置換基を有するアダマンチル基を表し；

R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、又は「水酸基、ハロゲン原子、及び $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる1～3個の
10 置換基を有する $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し；

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基；又は「水酸基、カルバモイル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシフェニル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_5$ ジアルキルアミノ基及び $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基」から選ばれる1～3個の置換基を有する $C_1 \sim C_5$ アルキル
15 基を表し；

A環はアリール基またはヘテロアリール基を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、式 $-X^1-X^2-X^3$ (式中、 X^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-NX^4-$ 、式 $-CO-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-$ 、式 $-NX^4-CO-NX^4-$ 、式 $-NX^4-CO-O-$ 、式 $-SO_2-NX^4-$ 、式 $-NX^4-SO_2-$ 、式 $-CO-O-$ または式 $-O-CO-$ を表
20

し； X^2 は、単結合、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^3 および X^4 は、それぞれ、水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基または脂環式ヘテロ環基を表す。ただし、 X^2 、 X^3 および X^4 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個

5 の置換基を有していてもよい。) 、又は、

式 $-X^1-X^5-X^6$ (式中、 X^1 は、前記と同義であり； X^5 は、 $C_1\sim C_5$ アルキレン基を表し； X^6 は、式 $-OX^7$ 、式 $-NX^7X^8$ 、式 $-CO-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-CO-X^7$ 、式 $-SO_2-NX^7X^8$ 、式 $-NX^7-SO_2-X^8$ 、式 $-CO-O-X^7$ または式 $-O-CO-X^7$ を表し； X^7 および X^8 は、それぞれ、水素原子、

10 アリール基または $C_1\sim C_5$ アルキル基を表す。ただし、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、下記置換基Y群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。) を

表すか、又は R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣接する2個の基が一緒になっ

て式 $-X^1-X^5-X^1-$ (式中、 X^1 および X^5 は、前記と同義である) で表される環構造を形成し；置換基Y群とは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水

15 酸基、メチル基、トリフルオロメチル基、アセチル基、メチルチオ基またはメトキシ基からなる群を表す。] で表されるチアゾール誘導体、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D277/20, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, A61P3/04, 43/00, C07D277/52, 417/12, 417/14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D277/20, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, A61P3/04, 43/00, C07D277/52, 417/12, 417/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN), PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-534338 A (BIOVITRUM AB.), 18 November, 2003 (18.11.03), Claims; particularly, Claim 6; Par. No. [0029] & WO 2001/090092 A1	1
Y	JP 2003-534337 A (BIOVITRUM AB.), 18 November, 2003 (18.11.03), Claims; particularly, Claim 6 & WO 2001/090091 A1	1
Y	JP 2002-524463 A (METABASIS THERAPEUTICS, INC.), 06 August, 2002 (06.08.02), Claims; particularly, Claims 90 to 92; Par. Nos. [0001], [0013]; compound 33.151 on the table 105 & WO 2000/014095 A1	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 July, 2005 (12.7.05)		Date of mailing of the international search report 02 August, 2005 (02.08.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007106

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-243080 A (SANOFI), 07 October, 1988 (07.10.88), Claims; particularly, Claim 1, page 18 & US 5378706 A	1
Y	JP 2003-520226 A (Novartis AG.), 02 July, 2003 (02.07.03), Claims & WO 2001/052825 A2	1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D277/20, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, A61P3/04, 43/00, C07D277/52, 417/12, 417/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D277/20, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, A61P3/04, 43/00, C07D277/52, 417/12, 417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), PubMed

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-534338 A (バイオビトルム アクチボラゲッ ト) 2003.11.18, 請求の範囲、特に請求項6, 29段落 & WO 2001/090092 A1	1
Y	JP 2003-534337 A (バイオビトルム アクチボラゲッ ト) 2003.11.18, 請求の範囲、特に請求項6 & WO 2 001/090091 A1	1
Y	JP 2002-524463 A (メタバシス・セラピューティクス・	1

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日
12.07.2005

国際調査報告の発送日
02.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
4P 9048
渚野 留香
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	インコーポレイテッド) 2002.08.06, 請求の範囲、特に請求項90-92、段落1, 13、表105の化合物33.151 & WO 2000/014095 A1	
Y	JP 63-243080 A (サノファイ) 1988.10.07, 請求の範囲、特に請求項1、18頁 & US 5378706 A	1
Y	JP 2003-520226 A (ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト) 2003.07.02, 請求の範囲 & WO 2001/052825 A2	1