

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-521405

(P2012-521405A)

(43) 公表日 平成24年9月13日 (2012.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 5 1	4 C O 7 2
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 513/04 C S P	4 C O 8 6
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A61P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-501411 (P2012-501411)	(71) 出願人	510168852
(86) (22) 出願日	平成22年3月22日 (2010.3.22)		グレンマーク ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成23年11月16日 (2011.11.16)		, エセ. アー.
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/000834		スイス国 ツェーハー 2300 ラ シ
(87) 国際公開番号	W02010/109328		ョーードーフォン, シュマン ド ラ
(87) 国際公開日	平成22年9月30日 (2010.9.30)		コンベタ 5
(31) 優先権主張番号	665/MUM/2009	(74) 代理人	100107515
(32) 優先日	平成21年3月23日 (2009.3.23)		弁理士 廣田 浩一
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100107733
(31) 優先権主張番号	61/171,355		弁理士 流 良広
(32) 優先日	平成21年4月21日 (2009.4.21)	(74) 代理人	100115347
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松田 奈緒子

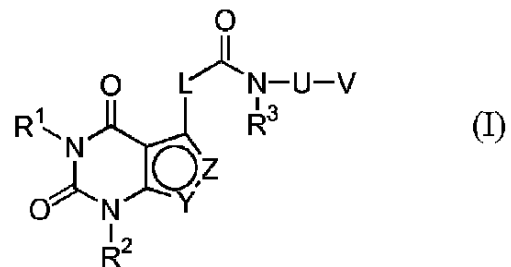
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TRPA1 調節因子としてのイソチアゾロピリミジンジオン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、TRPA (一過性受容体電位型サブファミリー A) 調節因子としての新規イソチアゾロ [3, 4-d] ピリミジンジオン及びイソチアゾロ [5, 4-d] ピリミジンジオン誘導体に関する。特に、本明細書に記載される化合物は、TRPA1 (一過性受容体電位型サブファミリー A、メンバー 1) によって調節される疾患、症状、及び/又は障害の治療又は予防に有用である。また、本発明は、本明細書に記載される化合物、その合成に用いられる中間体、その医薬組成物を調製する方法、及び TRPA1 によって調節される疾患、症状、及び/又は障害を治療又は予防する方法を提供する。

【選択図】なし

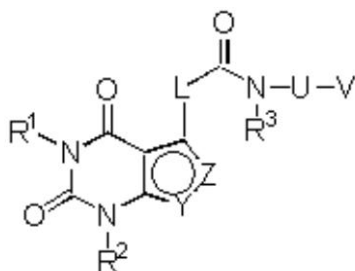


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

Y 及び Z は、独立して硫黄又は窒素から選択されるが、

但し、Y 及び Z は、同時には同一の原子にはならず；

R¹ 及び R² は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、(C R^x R^y)_n O R^x、C O R^x、C O O R^x、C O N R^x R^y、(C H₂)_n N R^x R^y、(C H₂)_n C H R^x R^y、及び (C H₂)_n N H C O R^x から選択され；

20

R³ は、水素、置換又は非置換アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルから選択され；

L は、- (C R^x R^y)_n -、- O - (C R^x R^y)_n -、- C (O) -、- N R^x -、- S (O)_m N R^x -、- N R^x (C R^x R^y)_n -、及び - S (O)_m N R^x (C R^x R^y)_n から選択されるリンカーであり；

U は、置換又は非置換アリール、；チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、1, 2, 3 - トリアゾール、又は 1, 2, 4 - トリアゾールなどの置換又は非置換 5 員複素環；及びピリミジン、ピリジン、又はピリダジンなどの置換又は非置換 6 員複素環から選択され；

30

V は、水素、シアノ、ニトロ、- N R^x R^y、ハロゲン、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、- C (O) O R^x、- O R^x、- C (O) N R^x R^y、- C (O) R^x、及び - S O₂ N R^x R^y から選択されるか；

或いは、U 及び V は、O、S、及び N から選択される 1 以上のヘテロ原子を任意で含んでいてもよい、任意で置換されている 3 ~ 7 員飽和又は不飽和環を共に形成してもよく；

40

各出現時において、R^x 及び R^y は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルから選択され；

各出現時において、「m」及び「n」は、独立して、0 以上且つ 2 以下から選択される。

【請求項 2】

Y が窒素であり、Z が硫黄である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

50

Y が硫黄であり、Z が窒素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

L が CH_2 である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 及び R^2 が ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物

。

【請求項 6】

($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルがメチルである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が水素である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 8】

U がヘテロアリールである請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

ヘテロアリールがチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジ
アゾール、又はピリミジンから選択される請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

V が置換又は非置換アリールである請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

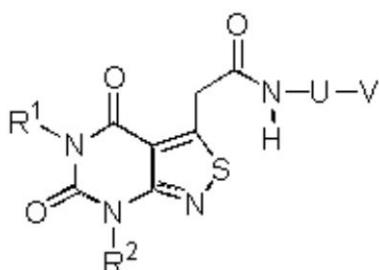
アリールがフェニルである請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

式 (I a) :

【化 2】



(I a)

30

で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 及び R^2 が ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルである請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルがメチルである請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

U がヘテロアリールである請求項 12 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

ヘテロアリールがチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジ
アゾール、又はピリミジンから選択される請求項 15 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

V が置換又は非置換アリールである請求項 12 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

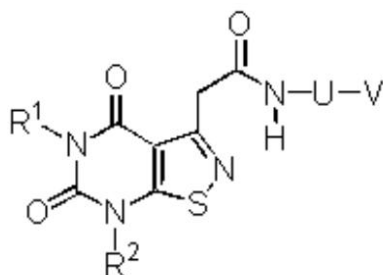
【請求項 18】

アリールがフェニルである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

式 (I b) :

【化 3】



(I b)

10

で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

U がヘテロアリールである請求項 19 ~ 21 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】

ヘテロアリールがチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジ
アゾール、又はピリミジンから選択される請求項 22 に記載の化合物。 20

【請求項 24】

V が置換又は非置換アリールである請求項 19 ~ 23 のいずれかに記載の化合物。

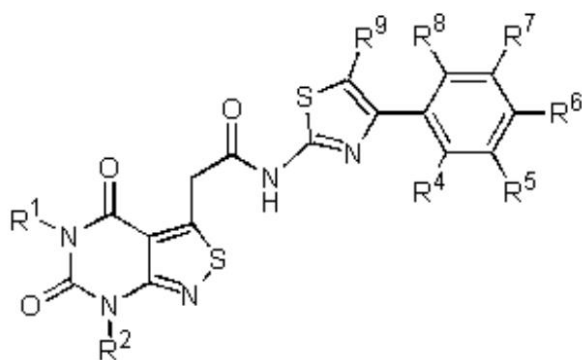
【請求項 25】

アリールがフェニルである請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

式 (I c) :

【化 4】



(I c)

30

40

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル 50

、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される)。

【請求項 27】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R^4 又は R^6 がフルオロ、クロロ、又はブromoである請求項 26 ~ 28 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 30】

R^4 又は R^6 がメチル、エチル、ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシからなる群より選択される請求項 26 ~ 28 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 31】

R^5 又は R^7 がメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ (difluoromethoxy)、又はトリフルオロメトキシからなる群より選択される請求項 26 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 32】

R^5 又は R^7 がフルオロ又はクロロである請求項 26 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 33】

R^8 が水素である請求項 26 ~ 32 のいずれかに記載の化合物。

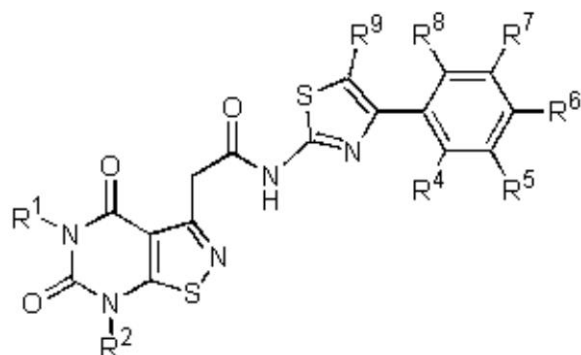
【請求項 34】

R^9 が水素である請求項 26 ~ 33 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 35】

式 (Id) :

【化 5】



(Id)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリル

アルキルからなる群より選択される)。

【請求項 36】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^4 又は R^6 がフルオロ、クロロ、又はプロモである請求項 35 ~ 37 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 39】

R^4 又は R^6 がメチル、エチル、ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシからなる群より選択される請求項 35 ~ 37 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 40】

R^5 又は R^7 がメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ (difluoromethoxy)、又はトリフルオロメトキシからなる群より選択される請求項 35 ~ 39 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 41】

R^5 又は R^7 がフルオロ又はクロロである請求項 35 ~ 39 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 42】

R^8 が水素である請求項 35 ~ 41 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 43】

R^9 が水素である請求項 35 ~ 42 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 44】

以下から選択される化合物：

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

N - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

30

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

40

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

N - { 4 - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 -

50

チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - { 4 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ; 及び

N - [1 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 45】

以下から選択される化合物：

N - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

N - [4 - (4 - プロモフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - [4 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - [4 - (4 - エチルブチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - [4 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2

10

20

30

40

50

50

N - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

N - [5 - (4 - プロモフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

N - [1 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ; 及び

10

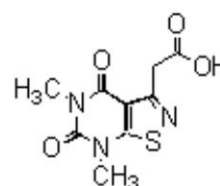
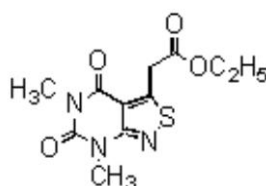
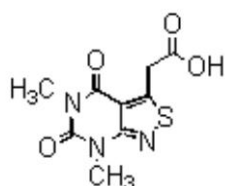
N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

又はその薬学的に許容しうる塩。

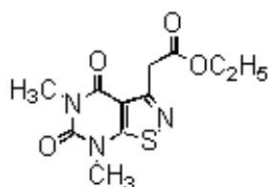
【請求項 4 6】

以下の構造を有する化合物。

【化 6】



20



30

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 4 5 のいずれかに記載の化合物から選択される 1 以上の化合物と、1 以上の薬学的に許容しうる賦形剤、担体、希釈剤、又はこれらの混合物とを含む医薬組成物。

【請求項 4 8】

有効量の請求項 1 ~ 4 5 のいずれかに記載の化合物を対象に投与することを含む、それを必要としている対象において T R P A 1 機能に関連する疾患又は症状を治療する方法。

【請求項 4 9】

T R P A 1 機能に関連する疾患の症候又は症状が、疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、神経因性疼痛、術後痛、関節リウマチ痛、変形性関節症痛、背痛、内臓痛、癌痛、痛覚過敏、神経痛、偏頭痛、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、H I V 関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、虚血、神経変性、脳卒中、脳卒中後痛、多発性硬化症、呼吸器疾患、喘息、咳、C O P D、炎症性障害、食道炎、胃食道逆流性疾患 (G E R D)、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、火傷、乾癬、湿疹、嘔吐、胃十二指腸潰瘍、及び掻痒から選択される請求項 4 8 に記載の方法。

40

【請求項 5 0】

疾患の症候又は症状が、慢性疼痛に関連する請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

疾患の症候又は症状が、神経因性疼痛に関連する請求項 4 9 に記載の方法。

50

【請求項 5 2】

疾患の症候又は症状が、関節リウマチ痛又は変形性関節症痛に関連する請求項 4 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2009年3月23日出願の印国特許出願第665/MUM/2009号及び2009年4月21日出願の米国仮出願第61/171,355号の利益を主張し、これらは全て、参照することにより本願に援用するものとする。

10

【0002】

本特許出願は、一過性受容体電位型アンキリン1 (TRPA1) 活性を有するイソチアゾロ[3,4-d]ピリミジンジオン誘導体及びイソチアゾロ[5,4-d]ピリミジンジオン誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

一過性受容体電位型 (TRP) チャネル又は受容体は、痛みの受容体である。TRPチャネルは、TRPC (カノニカル)、TRPV (パニロイド)、TRPM (メラスタチン)、TRPP (ポリシスチン)、TRPML (ムコリピン)、TRPA (アンキリン、ANKTM1)、及びTRPN (NOMPC) ファミリーという7つのサブファミリーに分類されている。TRPCファミリーは、配列の機能的類似性に基づいて、(i) TRPC1、(ii) TRPC2、(iii) TRPC3、TRPC6、TRPC7、及び(iv) TRPC4、TRPC5の4つのサブファミリーに分類することができる。現在、TRPVファミリーには6つのメンバーが存在する。TRPV5及びTRPV6は、TRPV1、TRPV2、TRPV3、又はTRPV4よりも、互いにより密接に関連している。TRPA1は、TRPV3と最も密接に関連しており、TRPV5及びTRPV6よりもTRPV1及びTRPV2とより密接に関連している。TRPMファミリーには、8つのメンバーが存在する。構成メンバーとしては、以下が挙げられる：最初に発見されたTRPM1 (メラスタチン又はLTRPC1)、TRPM3 (KIAA1616又はLTRPC3)、TRPM7 (TRP-PLIK、Chak(1)、LTRPC7)、TRPM6 (Chak2)、TRPM2 (TRPC7又はLTRPC2)、TRPM8 (TRP-p8又はCMR1)、TRPM5 (MTR1又はLTRPC5)、及びTRPM4 (FLJ20041又はLTRPC4)。TRPMLファミリーは、ムコリピンからなり、TRPML1 (ムコリピン1)、TRPML2 (ムコリピン2)、及びTRPML3 (ムコリピン3)を含む。TRPPファミリーは、6回膜貫通ドメインを有すると予測されているチャネル及び11回膜貫通ドメインを有するチャネルの2群からなる。TRPP2 (PKD2)、TRPP3 (PKD2L1)、TRPP5 (PKD2L2)は、全て、6回膜貫通ドメインを有すると予測されている。TRPP1 (PKD1、PC1)、PKD-REJ、及びPKD-1L1は、全て、11回膜貫通ドメインを有すると考えられている。哺乳類のTRPAファミリーの唯一のメンバーは、ANKTM1である。

20

30

40

【0004】

TRPA1は、侵害受容性ニューロンで発現すると考えられている。神経系の侵害受容性ニューロンは、末梢の損傷を知覚し、痛みシグナルを伝達する。TRPA1は、膜に結合しており、ヘテロ二量体電位開口型チャネルとして作用している可能性が高い。特定の二次構造を有し、そのN末端には、バネ状構造を形成すると思われる多数のアンキリンリピートが並んでいると考えられている。TRPA1は、低温 (17 で活性化される)、刺激性の天然化合物 (例えば、カラシ、シナモン、及びニンニク)、及び環境刺激を含む様々な有害刺激によって活性化される (非特許文献1)。有害化合物は、システインの共有結合修飾を通じてTRPA1イオンチャネルを活性化して、共有結合付加体を形成する。組織の炎症/傷害中に産生される様々な内因性分子が、TRPA1受容体の病理学的活

50

性因子として同定されている。これらとしては、炎症中に生じる酸化ストレスにより産生される過酸化水素、細胞内脂質の過酸化産物であるアルケニルアルデヒド 4 - HNE、及び炎症 / アレルギー反応中に PGD₂ から産生されるシクロペンテンプロスタグランジン 15dPGJ₂ が挙げられる。また、TRPA1 は、末梢末端における組織の傷害中に放出されるブラジキニン (BK) により、受容体依存的に活性化される。

【0005】

TRPA1 と他の TRP 受容体との違いは、TRPA1 のリガンド結合が何時間も持続し、それによって、生理学的応答 (例えば、疼痛) が長時間に亘って長引くという点である。したがって、求電子物質を解離させるために、有効なアンタゴニストが必要とされている。

10

【0006】

特許文献 1 ~ 6 には、疼痛及び関連する状態の治療の標的として TRP チャンネルが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】国際公開第 2009 / 158719 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2009 / 002933 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2008 / 094909 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2007 / 073505 号パンフレット

20

【特許文献 5】国際公開第 2004 / 055054 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 2005 / 089206 号パンフレット

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】MacPherson L J et al, Nature, 2007, 445; 541 - 545

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

急性疼痛及び慢性疼痛の両方を治療するためのより優れた鎮痛剤を見出し、様々な神経因性及び侵害受容性の疼痛状態の治療法を開発するために、TRPA1 によって調節される疾患、症候、及び / 又は障害のより有効且つ安全な治療法が必要とされている。

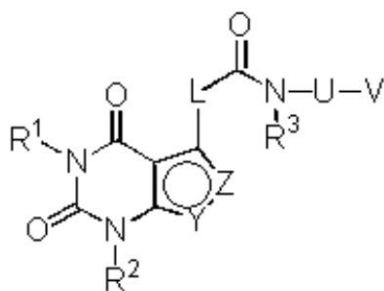
30

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、式 (I) :

【化 1】



40

(I)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する
(式中、

50

Y 及び Z は、独立して硫黄又は窒素から選択されるが、

但し、Y 及び Z は、同時には同一の原子にはならず；

R¹ 及び R² は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、(C R^x R^y)_n O R^x、C O R^x、C O O R^x、C O N R^x R^y、(C H₂)_n N R^x R^y、(C H₂)_n C H R^x R^y、及び (C H₂)_n N H C O R^x から選択され；

R³ は、水素、置換又は非置換アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルから選択され；

L は、- (C R^x R^y)_n -、- O - (C R^x R^y)_n -、- C (O) -、- N R^x -、- S (O)_m N R^x -、- N R^x (C R^x R^y)_n -、及び - S (O)_m N R^x (C R^x R^y)_n から選択されるリンカーであり；

U は、置換又は非置換アリール、；チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、1, 2, 3 - トリアゾール、又は 1, 2, 4 - トリアゾールなどの置換又は非置換 5 員複素環；及びピリミジン、ピリジン、又はピリダジンなどの置換又は非置換 6 員複素環から選択され；

V は、水素、シアノ、ニトロ、- N R^x R^y、ハロゲン、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、- C (O) O R^x、- O R^x、- C (O) N R^x R^y、- C (O) R^x、及び - S O₂ N R^x R^y から選択されるか；

或いは、U 及び V は、O、S、及び N から選択される 1 以上のヘテロ原子を任意で含んでもよい、任意で置換されている 3 ~ 7 員飽和又は不飽和環を共に形成してもよく；

各出現時において、R^x 及び R^y は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルから選択され；

各出現時において、「m」及び「n」は、独立して、0 以上且つ 2 以下から選択される。

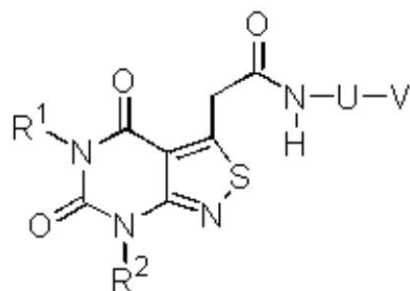
【0011】

以下の実施形態は、本発明を例証するものであって、例示される特定の実施形態に特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。

【0012】

1 つの実施形態によれば、式 (I a)：

【化 2】



(I a)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が提供される

(式中、 R^1 、 R^2 、 U 、及び V は、上記定義の通りである)。

【0013】

別の実施形態によれば、具体的には、 R^1 及び R^2 が独立して、水素又はアルキル、例えばメチルである式(I a)で表される化合物が提供される。

【0014】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 U が置換又は非置換複素環、好ましくはチアゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はイソオキサゾールであり、置換基(substituent)が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はアリールである式(I a)で表される化合物が提供される。

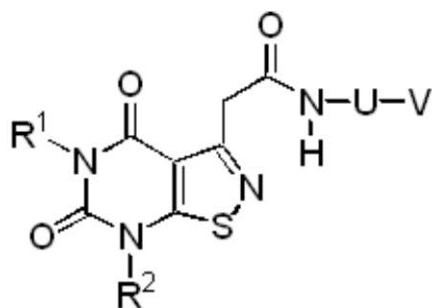
【0015】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 V が置換又は非置換アリール、好ましくはフェニルである式(I a)で表される化合物が提供される。この実施形態では、フェニルにおける置換基(substituents)は、1以上であってもよく、且つ独立して、アルキル(例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン(例えば、F、Cl、又はBr)、ハロアルキル(例えば、 CF_3)、アルコキシ(例えば、 OCF_3 又は $OCHF_2$)、及びシクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)から選択される。

【0016】

更に別の実施形態によれば、式(I b)：

【化3】



(I b)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が提供される
(式中、 R^1 、 R^2 、 U 、及び V は、上記定義の通りである)。

【0017】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 R^1 及び R^2 が独立して、水素又はアルキル、例えばメチルである式(I b)で表される化合物が提供される。

【0018】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 U が置換又は非置換複素環、好ましくはチアゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はイソオキサゾールであり、置換基(substituent)が、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はアリールである式(I b)で表される化合物が提供される。

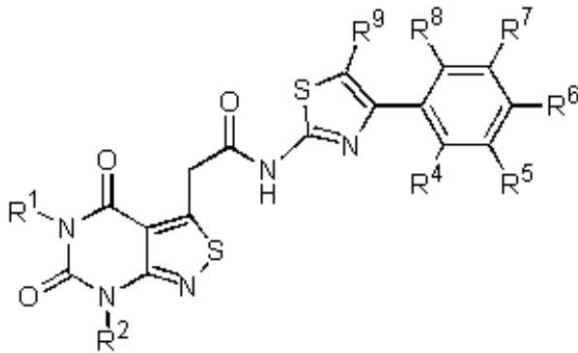
【0019】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 V が置換又は非置換アリール、好ましくはフェニルである式(I b)で表される化合物が提供される。この実施形態では、フェニルにおける置換基(substituents)は、1以上であってもよく、且つ独立して、アルキル(例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン(例えば、F、Cl、又はBr)、ハロアルキル(例えば、 CF_3)、アルコキシ(例えば、 OCF_3 又は $OCHF_2$)、及びシクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)から選択される。

【0020】

更に別の実施形態によれば、式(I c)：

【化 4】



(I c)

10

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が提供される

(式中、

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、且つそれぞれ独立して、水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同一であっても異なってもよく、且つそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ピアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される)。

20

【0021】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 R^1 及び R^2 が独立して、水素又はアルキル、例えばメチルである式 (I c) で表される化合物が提供される。

【0022】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が独立して、アルキル (例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン (例えば、F、Cl、又は Br)、ハロアルキル (例えば、 CF_3)、アルコキシ (例えば、 OCF_3 又は $OCHF_2$)、及びシクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) から選択される式 (I c) で表される化合物が提供される。

30

【0023】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 R^8 が水素である式 (I c) で表される化合物が提供される。

【0024】

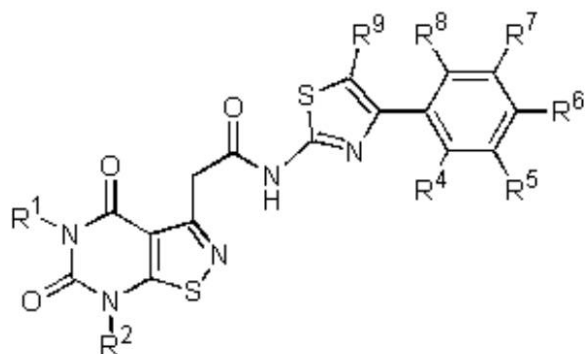
更に別の実施形態によれば、具体的には、 R^9 が水素である式 (I c) で表される化合物が提供される。

【0025】

更に別の実施形態によれば、式 (I d)：

40

【化 5】



(I d)

10

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が提供される

(式中、

R¹ 及び R² は、同一であっても異なってもよく、且つそれぞれ独立して、水素又は (C₁ - C₄) アルキルであり；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及び R⁹ は、同一であっても異なってもよく、且つそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される)。

20

【0026】

更に別の実施形態によれば、具体的には、R⁴、R⁵、R⁶、及び R⁷ が独立して、アルキル (例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン (例えば、F、Cl、又は Br)、ハロアルキル (例えば、CF₃)、アルコキシ (例えば、OCF₃ 又は OCHF₂)、及びシクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) から選択される式 (I d) で表される化合物が提供される。

30

【0027】

更に別の実施形態によれば、具体的には、R⁸ が水素である式 (I d) で表される化合物が提供される。

【0028】

更に別の実施形態によれば、具体的には、R⁹ が水素である式 (I d) で表される化合物が提供される。

【0029】

本特許出願に記載される方法によって測定したとき、TRPA1 活性に関して 250 nM 未満、好ましくは 100 nM 未満、より好ましくは 50 nM 未満の IC₅₀ を有する式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、及び (I d) で表される化合物が、特に意図される。

40

【0030】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、及び (I d) で表される化合物は、構造に関して、本明細書に記載される分類の化学構造から予測することができる全ての立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び薬学的に許容しうる塩を含むことを理解すべきである。

【0031】

TRPA1 調節因子として本発明の化合物が本明細書で用いられる理由は、該化合物が、1つのTRPアイソフォームに対して他のアイソフォームに対するよりも選択的である

50

ためである。例えば、TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPM8、TRPV1、TRPV2、TRPV4、及び/又はTRPV3の1つ以上に対するよりも、2倍、5倍、10倍、より好ましくは、少なくとも20倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、或いは少なくとも100倍、更には1000倍、TRPA1に対して選択的である。

【0032】

別の態様によれば、本特許出願は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容しうる賦形剤（薬学的に許容しうる担体又は希釈剤等）とを含む医薬組成物を提供する。前記医薬組成物は、治療有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を含むことが好ましい。本特許出願に記載される化合物は、薬学的に許容しうる賦形剤（担体又は希釈剤等）と結合してもよく、担体で希釈されてもよく、或いは、カプセル、サシェ、紙、又は他の容器の形態であってよい担体内に封入されてもよい。

10

【0033】

本発明の化合物は、例えば、0.1%~99.5%（好ましくは、0.5%~90%）の活性成分と、薬学的に許容しうる担体とを含有する医薬組成物として投与することができる。最大投与量は、治療される症状、投与経路、患者の年齢、体重、及び状態、医師の裁量によって決定される。

【0034】

本発明の化合物は、本明細書に記載される疾患の治療のための医薬の製造に使用することができる。本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、TRPA1受容体の調節であって、様々な疾患状態に関連する調節に有用と考えられる。

20

【0035】

本発明の化合物は、単独又はその他の治療剤と共に投与することができる。例えば、TRPA1調節因子は、抗炎症剤、抗座瘡剤、抗しわ剤、抗瘢痕化剤、抗乾癬剤、抗増殖剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、防腐剤、抗片頭痛剤、角質溶解剤、又は発毛阻害剤の1つ以上と共に投与される。

【0036】

別の態様によれば、本特許出願は、TRPA1受容体の阻害を引き起こすのに有効な量の本明細書に記載される1以上の化合物を対象に投与することにより、それを必要としている対象においてTRPA1受容体を阻害する方法を更に提供する。

30

【発明を実施するための形態】

【0037】

定義

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を含む。

【0038】

用語「アルキル」は、炭素原子及び水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1個~8個の炭素原子を含み、且つ一重結合によって残りの分子と結合する直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖基を指し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、n-ブチル、n-ペンチル、及び1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）等である。用語「C₁₋₆アルキル」は、1個~6個の炭素原子を含むアルキル鎖を指す。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換されていてもされていなくてもよい。

40

【0039】

用語「アルケニル」は、炭素-炭素二重結合を含み、且つ2個~約10個の炭素原子を含む直鎖であっても分岐鎖であってもよい脂肪族炭化水素基を指し、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソ-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、及び2-ブテニル等である。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのアルケニル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換されていてもされていなくてもよい。

【0040】

50

用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、且つ2個～約12個の炭素原子を含む(2個～約10個の炭素原子を含む基が好ましい)直鎖又は分岐鎖ヒドロカルビル基を指し、例えば、エチニル、プロピニル、及びブチニル等である。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのアルキニル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換されていてもされていなくてもよい。

【0041】

用語「アルコキシ」は、コア構造に結合している酸素原子に結合する直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、3-メチルブトキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのアルコキシ基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換されていてもされていなくてもよい。

10

【0042】

用語「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」は、場合により1以上のハロゲン原子で置換されるアルキル又はアルコキシを意味し、ここで、アルキル及びアルコキシは、上に定義された通りである。用語「ハロ」は、本明細書において用語「ハロゲン」と互換的に使用され、F、Cl、Br、又はIを意味する。「ハロアルキル」の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、4,4,4-トリフルオロブチル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、1-プロモエチル等が挙げられるが、これらに限定されない。「ハロアルコキシ」の例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、1-プロモエトキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全ての「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換されていてもされていなくてもよい。

20

【0043】

用語「シクロアルキル」は、3個～約12個の炭素原子を含む非芳香族単環系又は多環系を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル等である。多環シクロアルキル基の例としては、ペルヒドロナフチル基、アダマンチル基、及びノルボルニル基、架橋環式基、又はスピロ二環式基、例えば、スピロ(4,4)ノン-2-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのシクロアルキル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

30

【0044】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基に直接結合している3個～約8個の炭素原子を含む環含有基を指す。シクロアルキルアルキル基は、安定な構造を生じさせるアルキル基中の任意の炭素原子で主構造に結合してもよい。シクロアルキルアルキル基の非限定的な例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、及びシクロペンチルエチルが挙げられる。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのシクロアルキルアルキル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

40

【0045】

用語「シクロアルキルアルコキシ」は、シクロアルキルで置換されるアルコキシを意味し、ここで、「アルコキシ」及び「シクロアルキル」は、(最も広い態様又は好ましい態様のいずれかにおいて)上に定義された通りである。シクロアルキルアルコキシ基の例としては、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、1-シクロプロピルプロポキシ、2-シクロプロピルプロポキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、1-シクロプロピル-ブトキシ、2-シクロプロピル-ブトキシ、3-シクロプロピル-ブトキシ、4-シクロプロピル-ブトキシ、シクロブトキシメトキシ

50

、 1 - シクロブチルエトキシ、 2 - シクロブチルエトキシ、 1 - シクロブチルプロポキシ、 2 - シクロブチルプロポキシ、 3 - シクロブチルプロポキシ、 1 - シクロブチルブトキシ、 2 - シクロブチルブトキシ、 3 - シクロブチルブトキシ、 4 - シクロブチルブトキシ、 シクロペンチルメトキシ、 1 - シクロペンチルエトキシ、 2 - シクロペンチルエトキシ、 1 - シクロペンチルプロポキシ、 2 - シクロペンチルプロポキシ、 3 - シクロペンチルプロポキシ、 1 - シクロペンチルブトキシ、 2 - シクロペンチルブトキシ、 3 - シクロペンチルブトキシ、 4 - シクロペンチルブトキシ、 シクロヘキシルメトキシ、 1 - シクロヘキシルエトキシ、 2 - シクロヘキシルエトキシ、 1 - シクロヘキシルプロポキシ、 2 - シクロヘキシルプロポキシ、 及び 3 - シクロヘキシルプロポキシ等が挙げられる。「シクロアルキルアルコキシ」は、(C₃ - 6)シクロアルキル - (C₁ - 6)アルコキシであることが好ましい。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのシクロアルキルアルコキシ基は、置換されていてもされていなくてもよい。

10

【0046】

用語「シクロアルケニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む 3 個 ~ 約 8 個の炭素原子を含む環含有基を指し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、及びシクロペンテニル等である。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのシクロアルケニル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0047】

用語「アリール」は、縮合していてもよい 1 個、2 個、又は 3 個の環を含む炭素環式芳香族系を意味する。前記環が縮合している場合、前記環のうちの 1 個は、完全に不飽和でなければならず、縮合した環は、完全に飽和であっても、部分的に不飽和であっても、又は完全に不飽和であってもよい。用語「縮合」は、第 1 の環と共通の 2 個の隣接する原子を有する（即ち、共有する）第 2 の環が存在する（即ち、結合している又は形成される）ことを意味する。用語「縮合 (fused)」は、用語「縮合 (condensed)」と同義である。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダン、及びビフェニル等の芳香族基を包含する。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのアリール基は、置換されていてもされていなくてもよい。

20

【0048】

用語「アリールアルキル」は、上に定義されたアルキル基に直接結合している上に定義されたアリール基を指し、例えば、-CH₂C₆H₅ 又は -C₂H₄C₆H₅ 等である。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのアリールアルキル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

30

【0049】

用語「複素環」は、炭素原子と、窒素、リン、酸素、及び硫黄から選択される 1 個 ~ 5 個のヘテロ原子とからなる安定な 3 ~ 15 員環式基を指す。本発明の目的のために、複素環式基は、単環式、二環式、又は三環式環系であってもよく、これは、縮合、架橋、又はスピロ環系を含んでいてもよく、前記複素環式基における窒素、リン、炭素、酸素、又は硫黄原子は、任意で様々な酸化状態に酸化されてもよい。更に、前記窒素原子は、任意で四級化されてもよく；前記環式基は、部分的に又は完全に飽和していてもよい（即ち、複素環又はヘテロアリール）。かかる複素環式基の例としては、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シノリニル、ジオキサソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピリジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、2 - オキサアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニ

40

50

ル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、及びイソクロマニル等が挙げられるが、これらに限定されない。複素環式基は、安定な構造を生じさせる任意のヘテロ原子又は炭素原子で主構造に結合してもよい。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全ての複素環式基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0050】

用語「ヘテロシクリル」は、上に定義された複素環式基を指す。ヘテロシクリル環式基は、安定な構造を生じさせる任意のヘテロ原子又は炭素原子で主構造に結合してもよい。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのヘテロシクリル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0051】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル基に直接結合している複素環式基を指す。前記ヘテロシクリルアルキル基は、安定な構造を生じさせるアルキル基中における任意の炭素原子で主構造に結合してもよい。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのヘテロシクリルアルキル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0052】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族複素環式基を指す。ヘテロアリール環式基は、安定な構造を生じさせる任意のヘテロ原子又は炭素原子で主構造に結合してもよい。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのヘテロアリール基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0053】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル基に直接結合しているヘテロアリール環式基を指す。前記ヘテロアリールアルキル基は、安定な構造を生じさせるアルキル基中における任意の炭素原子で主構造に結合してもよい。特に異なる規定のない限り、本明細書に記載される全てのヘテロアリールアルキル基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0054】

特に規定しない限り、用語「置換」とは、本明細書で使用する時、以下の置換基のうちの任意の1以上又は任意の組み合わせによる置換を指す：ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ハロアルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換ハロアルコキシ、置換又は非置換アルケニル、置換又は非置換アルキニル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アリールアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換シクロアルケニルアルキル、置換又は非置換シクロアルケニル、置換又は非置換アミノ、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換又は非置換ヘテロアリールアルキル、置換又は非置換複素環、置換又は非置換グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^x$ 、 R^y 、 $-C(O)ONR^x$ 、 R^y 、 $-NR^x$ 、 $CONR^y$ 、 R^z 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^x$ 、 $C(O)OR^y$ 、 $-NR^x$ 、 R^y 、 $-NR^x$ 、 $C(O)R^y$ 、 $-NR^x$ 、 $C(S)R^y$ 、 $-NR^x$ 、 $C(S)NR^y$ 、 R^z 、 $-SONR^x$ 、 R^y 、 $-SO_2NR^x$ 、 R^y 、 $-OR^x$ 、 $-OR^x$ 、 $C(O)NR^y$ 、 R^z 、 $-OR^x$ 、 $C(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^x$ 、 R^y 、 $-R^x$ 、 NR^y 、 $C(O)R^z$ 、 $-R^x$ 、 OR^y 、 $-R^x$ 、 $C(O)OR^y$ 、 $-R^x$ 、 $C(O)NR^y$ 、 R^z 、 $-R^x$ 、 $C(O)R^y$ 、 $-R^x$ 、 $OC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、及び $-ONO_2$ (式中、 R^x 、 R^y 、及び R^z は、独立して、

10

20

30

40

50

水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換アルケニル、置換又は非置換アルキニル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アリールアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換シクロアルケニル、置換又は非置換アミノ、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換ヘテロシクリルアルキル環、置換又は非置換ヘテロアリールアルキル、或いは置換又は非置換複素環から選択される)。

【0055】

状態、障害、又は症状の「治療」又は「治療する」という用語は、(a)前記状態、障害、又は症状に罹患しているか又は罹患しやすい可能性があるが、未だ記状態、障害、又は症状の臨床症候又は潜在性の症候を経験していないか、又は示していない対象において前記状態、障害、又は症状の臨床症候が現れるのを防ぐか又は遅延させること；(b)前記状態、障害、又は症状を阻害すること、即ち、疾患の発現、又はその少なくとも1つの臨床症候若しくは潜在性の症候の発現を阻止するか又は低減すること；或いは、(c)疾患を軽減すること、即ち、前記状態、障害、若しくは体調、又はその臨床症候若しくは潜在性の症候のうちの少なくとも1つを後退させることを含む。

10

【0056】

用語「対象」は、哺乳類(特に、ヒト)、並びに家畜(例えば、ネコ及びイヌを含むペット)及び非家畜動物(野生動物等)等の他の動物を含む。

【0057】

「治療有効量」とは、状態、障害、又は症状を治療するために対象に投与されたとき、かかる治療を行うのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重篤度、治療される対象の年齢、体重、健康状態、及び応答性に依存して変化する。

20

【0058】

本特許出願に記載される化合物は、塩を形成してもよい。この特許出願の一部を形成する薬学的に許容しうる塩の非限定的な例としては、無機塩基に由来する塩、有機塩基の塩、キラル塩基の塩、天然アミノ酸の塩、及び非天然アミノ酸の塩等が挙げられる。

【0059】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(Id)で表される化合物を含む本発明の特定の化合物は、立体異性体の形態(例えば、ジアステレオマー及び鏡像異性体等)で存在することができる。本発明は、これら立体異性体の形態(例えば、ジアステレオマー及び鏡像異性体等)及びその混合物を含む。本発明の化合物の様々な立体異性体の形態は、当該技術分野において公知である方法によって互いに分離することができるか、又は立体特異的合成若しくは不斉合成によって所定の異性体を得ることができる。本明細書に記載される化合物の互変異性体の形態及び混合物も考えられる。

30

【0060】

医薬組成物

本特許出願の医薬組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容しうる賦形剤(薬学的に許容しうる担体又は希釈剤等)とを含む。前記医薬組成物は、対象(例えば、ヒト)においてTRPA1を阻害するのに十分な量の本明細書に記載される化合物を含むことが好ましい。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(Id)で表される化合物の阻害活性は、以下に記載するアッセイによって測定することができる。

40

【0061】

本発明の化合物は、薬学的に許容しうる賦形剤(担体又は希釈剤等)と結合してもよく、担体で希釈されてもよく、或いは、カプセル、サシェ、紙、又は他の容器の形態であってよい担体内に封入されてもよい。

【0062】

前記医薬組成物は、当該技術分野において公知である技術によって調製することができる。例えば、活性化合物を、担体と混合してもよく、担体で希釈してもよく、或いは、ア

50

ンプル、カプセル、サシェ、紙、又は他の容器の形態であってよい担体内に封入してもよい。担体が希釈剤として機能する場合、前記担体は、活性化合物のビヒクル、賦形剤、又は媒体として作用する固体、半固体、又は液体物質であってもよい。前記活性化合物は、例えば、サシェ等の粒状固体容器に吸着させてもよい。

【0063】

前記医薬組成物は、例えば、カプセル剤、錠剤、エアロゾル剤、液剤、懸濁剤、又は局所塗布用製品等の従来の形態であってもよい。

【0064】

治療方法

本発明の化合物及び医薬組成物を投与して、TRPA1の阻害によって治療可能な任意の障害、症状、又は疾患を治療することができる。例えば、本発明の化合物及び医薬組成物は、TRPA1受容体の活性に媒介されるか又は関連する以下の疾患、症状、及び障害の治療又は予防に好適である：疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、神経因性疼痛、術後痛、関節リウマチ痛、変形性関節症痛、背痛、内臓痛、癌痛、痛覚過敏、神経痛、偏頭痛、ニューロパシー、化学療法-誘発性ニューロパシー、眼刺激、気管支刺激、皮膚刺激（アトピー性皮膚炎）、凍傷（冷傷）、痙縮、緊張病、強硬症、パーキンソン病、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、HIV関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、虚血、神経変性、脳卒中、脳卒中後痛、多発性硬化症、呼吸器疾患、喘息、咳、COPD、炎症性障害、食道炎、胃食道逆流性疾患（GERD）、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、火傷、乾癬、湿疹、嘔吐、胃十二指腸潰瘍、及び掻痒。治療効果とTRPA1阻害との関係は、例えば、Story G. M. et al. *Cell*, 2003, 112, 819-829; McMahon S. B. and Wood J. N., *Cell*, 2006, 124, 1123-1125; Voorhoeve P. M. et al. *Cell*, 2006, 124, 1169-1181; Wissenbach, U, Niemeyer B. A. and Flockerzi, V. *Biology of the Cell*, 2004, 96, 47-54及びこれらに引用されている参考文献に説明されている。

【0065】

疼痛は、急性であっても慢性であってもよい。急性疼痛は、通常、自制内であるが、慢性疼痛は、3ヶ月間又はそれ以上持続し、且つ患者の人格、ライフスタイル、機能、及び全体的なQOLを著しく変化させる場合がある（K. M. Foley, Pain, in *Cecil Textbook of Medicine*; J. C. Bennett & F. Plum (eds.), 20th ed., 1996, 100-107）。疼痛の知覚は、任意の数の物理的刺激又は化学的刺激によって誘発される場合があり、この有害な刺激に対する応答を媒介する感覚ニューロンは、「侵害受容器」とも呼ばれる。侵害受容器は、化学的、機械的、熱的、及びプロトン（ $\text{pH} < 6$ ）モダリティを含む広範囲に亘る有害刺激によって活性化される一次感覚求心性（C線維及びA線維）ニューロンである。侵害受容器は、損傷を受けた身体部分を知覚し、応答する神経である。侵害受容器は、組織の炎症、差し迫っている傷害、又は実際の傷害を伝える。活性化されると、侵害受容器は、（末梢神経及び脊髄を介して）脳に疼痛信号を伝達する。

【0066】

慢性疼痛は、侵害受容性疼痛又は神経因性疼痛のいずれかに分類することができる。侵害受容性疼痛は、組織傷害誘導性疼痛及び関節炎に関連する疼痛等の炎症性疼痛を含む。神経因性疼痛は、末梢神経系又は中枢神経系の感覚神経に対する損傷により引き起こされ、異常な体性感覚処理によって維持される。疼痛は、典型的には、非常に限局性であり、一定であり、且つ鈍い持続的な痛み又はずきずきする痛みを伴うことが多い。内臓痛は、内部器官に関連する侵害受容性疼痛の一種である。内臓痛は、間欠性であり、それ程限局性ではない傾向がある。侵害受容性疼痛は、通常、一過性であり、これは、組織の損傷が治癒すれば、疼痛は、典型的には、回復することを意味する（関節炎は、一過性ではないという点で注目に値する例外である）。

【 0 0 6 7 】

調製の一般的方法

一般式 (I)、(I a)、(I b)、及び (I c) で表される化合物、並びに特定の実施例に記載される化合物を含む本明細書に記載される化合物は、例えば、スキーム 1 ~ 10 に記載される反応スキームを用いて、当業者に公知の技術によって調製することができる。更に、以下のスキームにおいて、特定の酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒等に言及する場合、他の好適な酸、塩基、試薬、カップリング試薬等を用いてもよく、これらも本発明の範囲内に含まれることを理解されたい。例えば、温度、反応時間、又はこれらの組み合わせ等の反応条件の変更は、本発明の一部として想定される。一般的な反応スキームを用いることにより得られる化合物は、純度が不十分であってもよい。これら化合物は、例えば、好適な比で様々な溶媒を用いて、結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、又はアルミナカラムクロマトグラフィー等の当該技術分野において公知である有機化合物の精製法のいずれかによって精製することができる。可能性のある立体異性体も全て、本発明の範囲内であると想定される。

10

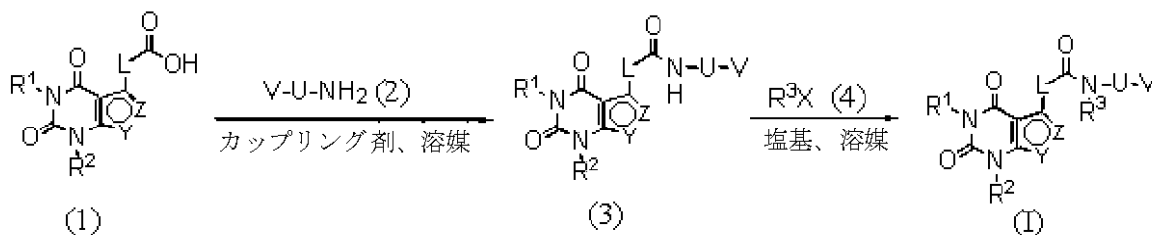
20

【 0 0 6 8 】

Y、Z、R¹、R²、R³、U、V、及び L が一般記載中の上記定義の通りである一般式 (I) で表されるイソチアゾロピリミジニルアセトアミドの合成のための一般的アプローチをスキーム 1 に示す。好適な塩基及び溶媒を用いて、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 (E D C I) 等の好適なカップリング剤の存在下で、式 (1) のカルボン酸と一般式 (2) のアミンとのカップリング反応により、式 (3) の化合物を得る。塩基及び溶媒の存在下で、式 (4) の好適なアルキル化剤を用いて式 (3) の化合物の選択的な N - アルキル化を行うことにより、一般式 (I) で表される化合物を得る。

【化 6】

スキーム 1



30

40

50

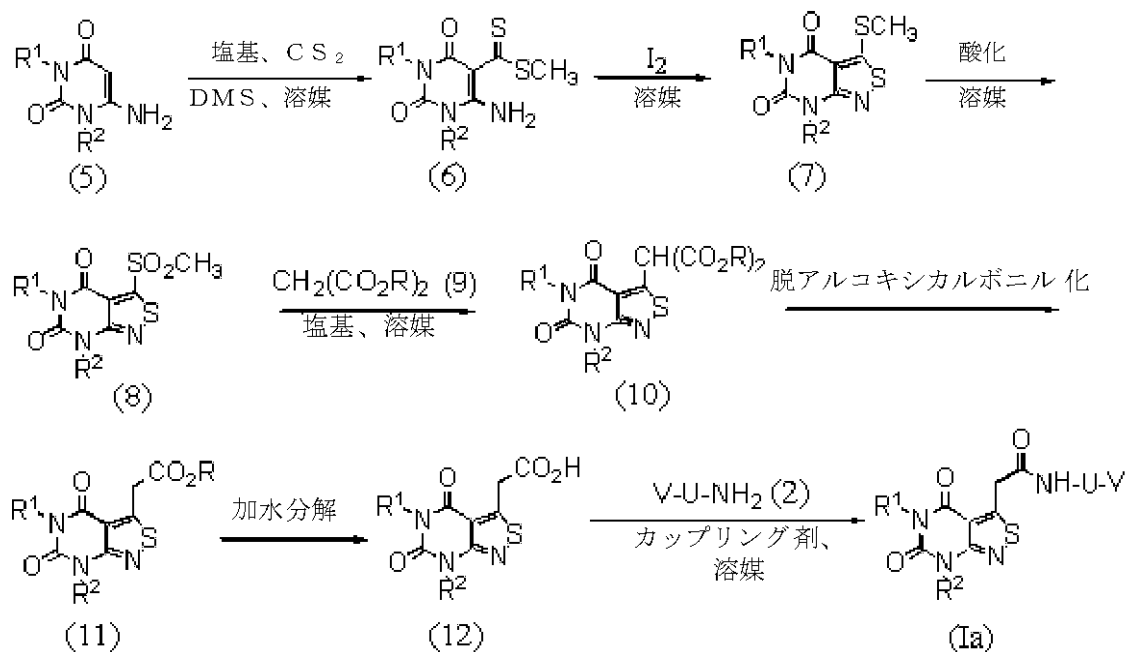
【 0 0 6 9 】

R¹、R²、U、及び V が上記定義の通りである式 (I a) のイソチアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジニルアセトアミドの合成のためのアプローチをスキーム 2 に示す。Kobayashi G. et al. Yakugaku Zasshi、1979、515 - 520 に報告されているように、6 - アミノ - 1 , 3 - ジアルキルウラシル (5) を二硫化炭素及び硫酸ジメチルと反応させて 6 - アミノ - 1 , 3 - ジアルキルウラシル - 5 - カルボジチオエート (6) を得る。Kobayashi G. et al. Yakugaku Zasshi、1979、989 - 992 及び Kobayashi G. et al. Heterocycles、1979、485 - 488 に記載の手順に従って、好適な溶媒の存在下で、ヨウ素を用いて式 (6) の化合物の酸化的環化を行い 3 - メチルスルファニルイソチアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンジオン (7) を得る。好適な溶媒の存在下で、オキソンを用いメチルスルファニルイソチアゾール (7) を酸化させて、良好な収率で所望のスルホン誘導体 (8) を得た。好適な溶媒中、水素化ナトリウム等の好適な塩基の存在下で、スルホン (8) をジアルキルマロノエート (9) と反応させて式 (10) のジエステルを得る (R はアルキルである)。水素化ナトリウム等の好適な塩基を用いてジエステル (10) の脱アルコキシカルボニル化を行い所望のイソチアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジニルエステル (11) を得た。エステル (11) を酸の水溶液で加水分解させ

て式(12)の化合物を得る。EDCI等の好適なカップリング剤の存在下で、式(12)のカルボン酸を一般式(2)で表されるアミンとカップリングさせて一般式(Ia)で表される化合物を得る。

【化7】

スキーム2



10

20

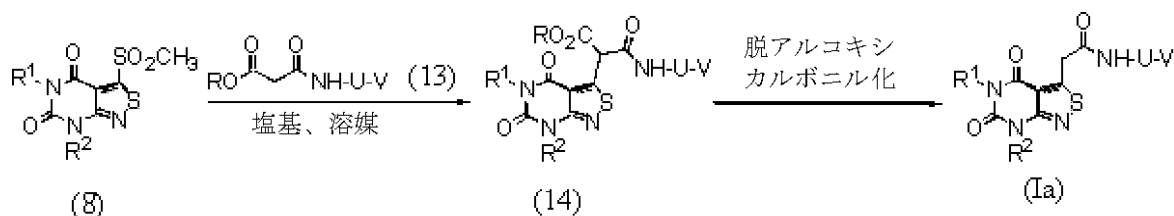
【0070】

式(Ia)のイソチアゾロ[3,4-d]ピリミジニルアセトアミドの合成のための他のアプローチをスキーム3に示す。好適な塩基の存在下で、中間体(8)のメチルスルフォニル基を式(13)の活性エステル(式中、Rはアルキル)で置換して式(14)の化合物を得る。好適な塩基及び溶媒の存在下で、(14)の脱アルコキシカルボニル化を行い一般式(Ia)の化合物を得る。

30

【化8】

スキーム3



40

【0071】

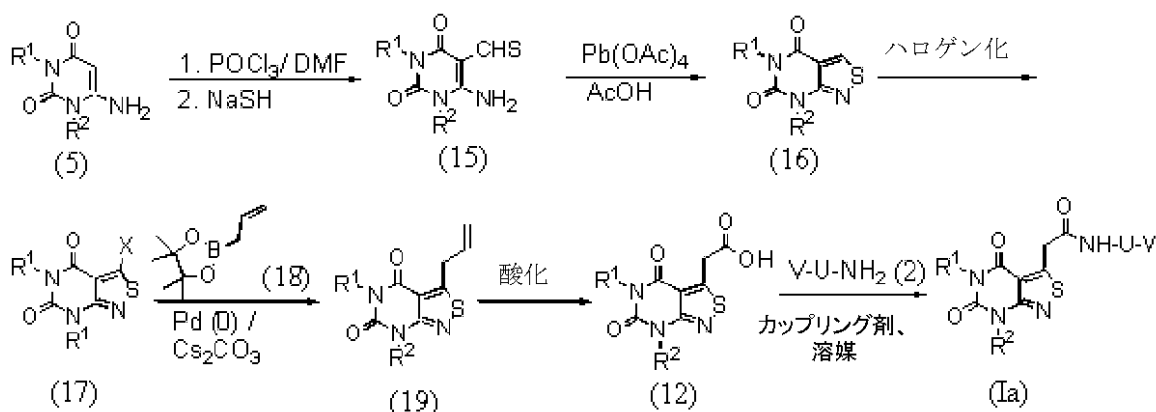
式(Ia)のイソチアゾロ[3,4-d]ピリミジニルアセトアミドの合成のための他のアプローチをスキーム4に示す。式(15)の化合物は、式(5)の市販の6-アミノウラシルから2工程で公知の手順(Hirota, K. et al. Tetrahedron, 1996, 52, 9971-9978)に従って調製することができる。好適な溶媒中、四酢酸鉛を用いて式(15)の化合物を環化させて、式(16)の縮合イソチアゾール誘導体を得、 BF_3 -エーテル又はトリフルオロメタンスルホン酸中、N-プロモスクシンイミド又はN-ヨードスクシンイミドを用いてハロゲン化を行い式(17)の化合物を得る。この変換は、George, O. L. et al. J. Am. Chem., 2004, 126, 15770-15776に報告されている手順に従う。ハライド(17

50

は、K o t h a , e t a l . S y n l e t t 2 0 0 5 , 1 2 , 1 8 7 7 - 1 8 9 0 に記載の鈴木 - 宮浦カップリング反応と同様の手順を用いて、Pd (0) の存在下で式 (1 8) のアリルボロン酸と鈴木 - 宮浦カップリング反応させて、対応する式 (1 9) のアリルイソチアゾール誘導体に転換することができる。式 (1 9) の化合物は、文献によく知られた方法による末端オレフィンの酸化的分解により、カルボン酸 (1 2) に転換される。標準的なアミドカップリング法を用いて、式 (1 1) の化合物を一般式 (2) のアミンとカップリングさせて一般式 (I a) の化合物を得る。

【化 9】

スキーム 4



10

20

【 0 0 7 2 】

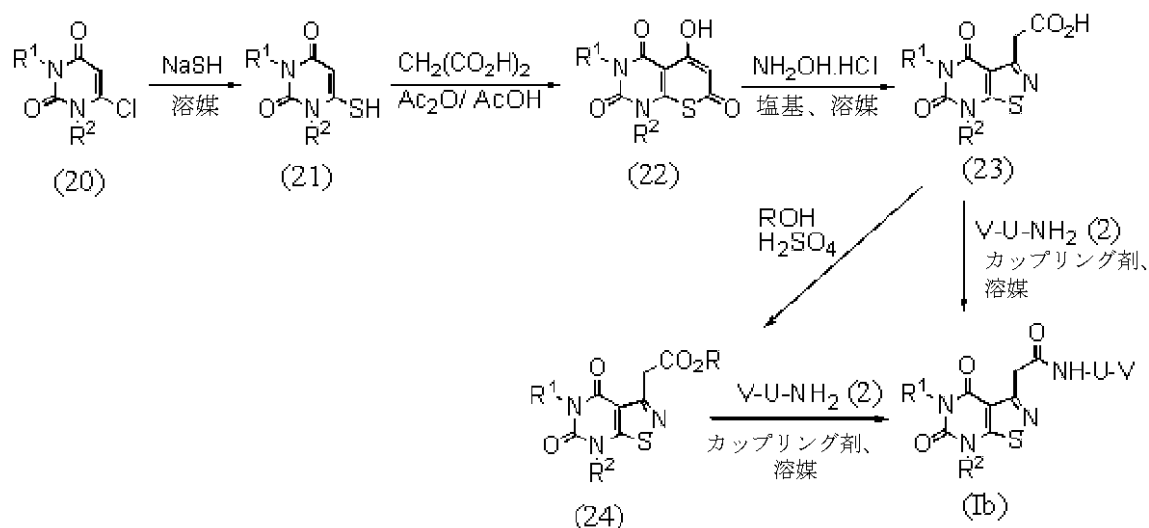
R¹、R²、U、及びVが上記定義の通りである式 (I b) のイソチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジニルアセトアミドの合成のための一般的なアプローチをスキーム 5 に示す。公知の 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルウラシル (2 0) を市販の 1 , 3 - ジアルキルバルビツール酸から公知の手順に従い調製する。好適な溶媒の存在下で、6 - クロロ - 1 , 3 - ジアルキルウラシル (2 0) を水硫化ナトリウム水和物と反応させて、式 (2 1) の 6 - メルカプト - 1 , 3 - ジアルキルウラシルを得る (これは、I t o h , T . e t a l . C h e m . P h a r m a . B u l l . 1 9 8 1 , 2 9 (4) , 1 0 3 9 - 1 0 4 3 に報告されている手順と同様である)。酢酸無水物及び酢酸の存在下で、マロン酸を用いて 6 - メルカプト - 1 , 3 - ジアルキルウラシル (2 1) を環化させることにより、5 - ヒドロキシチオピラノ [2 , 3 - d] ピリミジントリオン (2 2) を得る。好適な溶媒中、トリエチルアミン又はナトリウムアルコキシド等の好適な塩基の存在下で、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて式 (2 2) の化合物の P o s n e r 反応を行い、所望のイソチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジニル酢酸 (2 3) を得る (これは、P o s n e r , T . e t a l . C h e m . B e r . , 1 9 1 3 , 4 6 , 3 8 1 6 及び G i a n n e l l a , M . e t a l . P h y t o c h e m i s t r y 1 9 7 1 , 1 0 , 5 3 9 - 5 4 4 に報告されている手順に従って行う)。標準的なアミドカップリング法を用いることにより、式 (2 3) の化合物を一般式 (2) のアミンとカップリング反応させて、一般式 (I b) の化合物を得る。或いは、イソチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジニル酢酸 (2 3) は、よく知られたエステル化法を用いることにより対応するエステル (2 4) に変換することもできる。(2 4) と一般式 (2) の各種アミンとを、水素化ナトリウムを用いてカップリング反応させることにより、一般式 (I b) のアミドを得る。

30

40

【化 10】

スキーム 5



10

【0073】

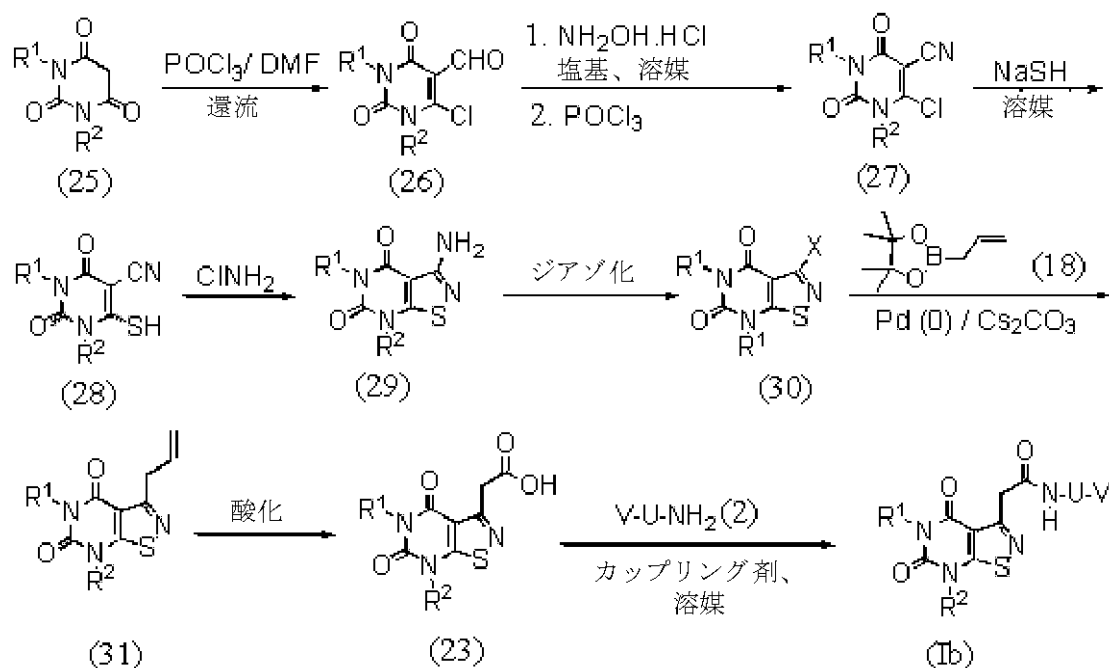
式 (I b) のイソチアゾロ [5, 4-d] ピリミジニルアセトアミドの合成のための他のアプローチをスキーム 6 に示す。合成は、式 (25) の容易に入手可能なバルビツール酸を出発物質とする。式 (26) の公知の 6-クロロ-5-ホルミルウラシルは、公知の手順に従って調製する (Singh, J. S. et al, Synthesis 1988, 342-344)。6-クロロ-5-ホルミル-1, 3-ジアルキルウラシル (26) をヒドロキシルアミンとメタノール中で反応させ、オキシ塩化リンを用いて脱水することにより、式 (27) の 6-クロロ-5-シアノ-1, 3-ジアルキルウラシルを得る。式 (27) の 6-クロロ-5-シアノ-1, 3-ジアルキルウラシルは、水酸化ナトリウム水和物と反応させることにより、6-メルカプト-5-シアノウラシル誘導体 (28) に変換することができる。好適な溶媒の存在下で、クロラミンを用いて 6-メルカプト-5-シアノ誘導体 (28) を環化させることにより、アミノイソチアゾール (29) を得る。アミノイソチアゾール (29) をジアゾ化し、次いでハロゲン化銅 (例えば、臭化銅又はヨウ化銅) でハライド置換して、式 (30) のハライド誘導体を得る。ハライド (30) は、スキーム 4 に記載されているように、式 (18) のアリルボロン酸ピナコールエステルを用いる鈴木-宮浦カップリング反応により、式 (31) のアリルイソチアゾールに転換することができる。式 (31) のアリルイソチアゾールは、好適な溶媒中、好適な酸化剤を用いて末端の二重結合を酸化的に開裂させて、式 (23) のイソチアゾロ [5, 4-d] ピリミジニル酢酸に変換することができる。標準的なアミドカップリング法を用いることにより、式 (23) の化合物を一般式 (2) のアミンとカップリングさせて、一般式 (I b) の化合物を得る。

20

30

【化 1 1】

スキーム 6



10

20

【0074】

式 (Ic) の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、上記定義の通りである) の合成のための一般的なアプローチをスキーム 7 に示す。好適な溶媒 (例えば、トルエン、キシレン) 中、好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム) を用いて一般式 (11) の化合物を式 (37) の適切なアミンと直接カップリングさせることにより、一般式 (Ic) の化合物を得る。一般式 (Ic) の化合物はまた、2 工程で調製することもできる。即ち、酸性条件下で (11) を加水分解させてカルボン酸 (12) を得、好適な溶媒中又は溶媒混合物中で好適なカップリング剤 (例えば、 N -エチル- N' -(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート [BOP]) を用いて一般式 (37) のアミンとカップリングさせることにより、一般式 (Ic) の化合物を得る。

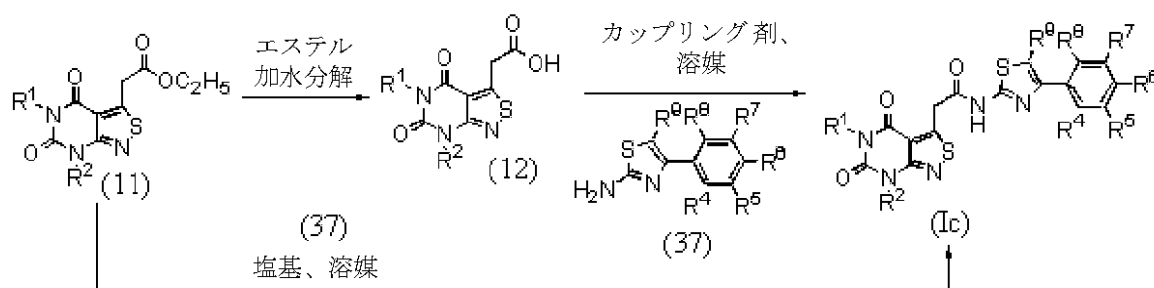
30

40

50

【化 1 2】

スキーム 7



【0075】

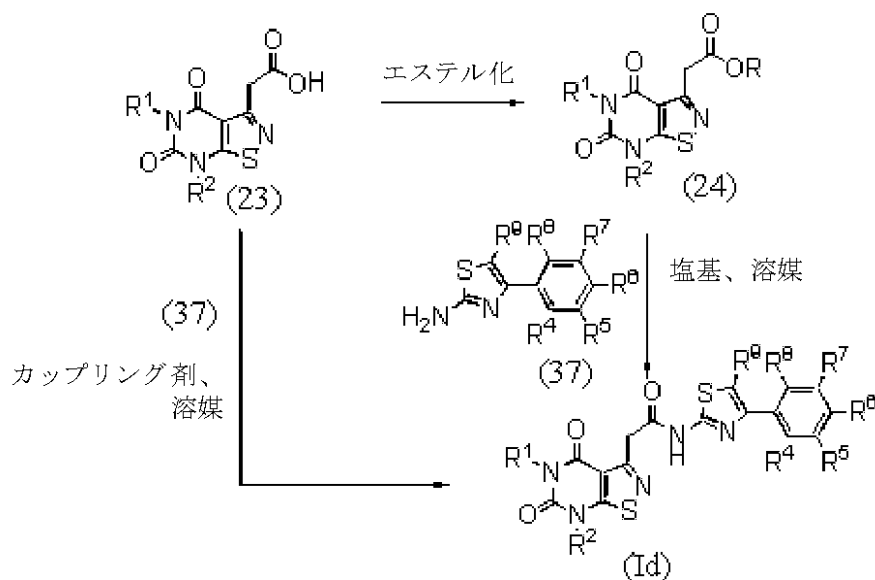
式 (Id) の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、上記定義の通りである) の合成のための一般的なアプローチをスキーム 8 に示す。好適な溶媒又は溶媒の混合物中で、好適なカップリング剤 (例えば、 N -エチル- N' -(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、ベンゾトリアゾール-

1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート [B O P]) を用いることにより、一般式 (2 3) の化合物を式 (3 7) の適切なアミンと直接カップリングさせて一般式 (I d) の化合物を得る。一般式 (I d) の化合物はまた、2 工程で調製することもできる。即ち、(2 3) をエステル化により式 (2 4) の対応するエステルを得、好適な溶媒 (例えば、トルエン、キシレン) 中で、好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム) を用いて一般式 (3 7) のアミンとカップリングさせて、一般式 (I d) の化合物を得る。

【化 1 3】

スキーム 8

10



20

【0076】

スキーム 9 は、式 (3 7) の 2 - アミノ - 4 - アリールチアゾール (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、明細書中の上記定義の通りである) の合成を示し、該化合物は、式 (3 6) のアセトフェノンから公知のアプローチを用いて調製される。或る種の 2 置換、3 置換のアセトフェノンは市販されていなかったため、式 (3 2) の対応する安息香酸誘導体から 3 工程で調製した。即ち、無水ジクロロメタン中、触媒量の DMF の存在下で、塩化オキサリルを用いて式 (3 2) の酸に対応する式 (3 3) の酸クロライドに変換した。トリエチルアミン等の好適な塩基の存在下で、式 (3 4) の N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩で処理することにより、式 (3 3) の酸クロライドに対応する式 (3 5) のワインレブアミドに変換した。式 (3 5) のワインレブアミドにメチルマグネシウムヨードを付加させて式 (3 6) のアセトフェノン誘導体を得た。

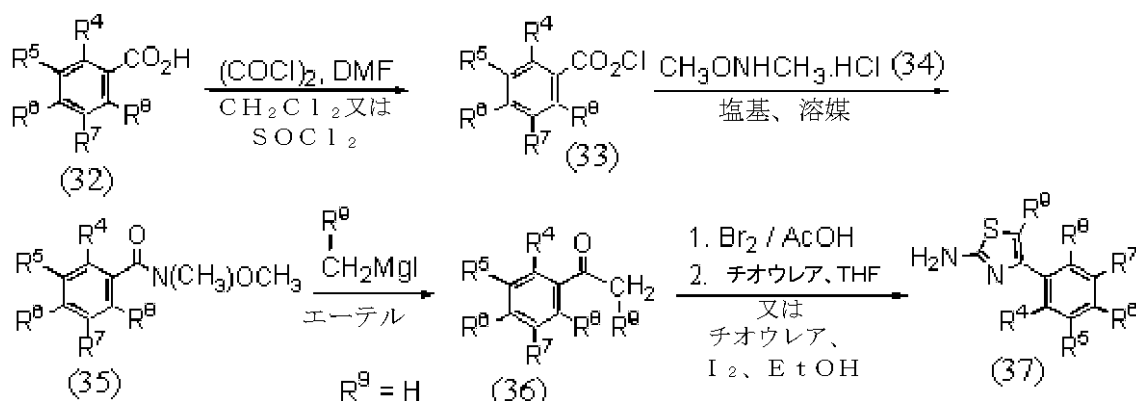
30

式 (3 6) のアセトフェノン誘導体の、式 (3 7) の 2 - アミノ - 4 - 置換アリールチアゾールへの変換は、スキーム 9 に記載するように 2 種のアプローチで行うことができる。一方の場合には、アセトフェノンを対応するフェナシルプロミドに変換し、続いて還流条件でテトラヒドロフラン等の好適な溶媒中でチオウレアと反応させた。式 (3 6) のアセトフェノン誘導体はまた、還流エタノール中でチオウレア及びヨウ素と反応させることにより、2 - アミノ - 4 - アリールチアゾール (3 7) に 1 工程で変換することもできる (Carroll, K. et al, J. Am. Chem. Soc., 1950, 3722、及び Naik, S. J.; Halikar, U. P., ARKIVOC, 2005, xiii, 141 - 149)。

40

【化 1 4】

スキーム 9



10

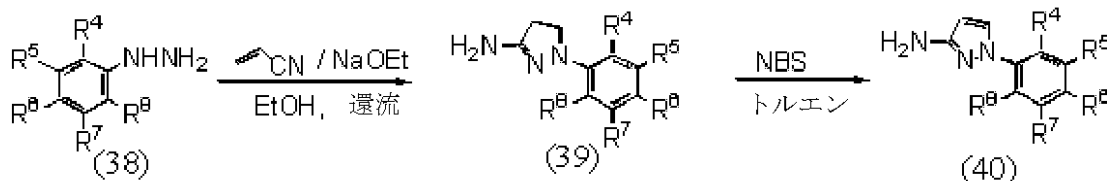
【0077】

3 - アミノ - 1 - アリールピラゾールは、スキーム 10 に示されるように調製した。ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等の好適な塩基の存在下で、還流エタノール中、式 (38) のフェニルヒドラジン誘導体 (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、明細書中の上記定義の通りである) をアクリロニトリルと反応させて、式 (39) の化合物であるジヒドロ誘導体を得る。Duffin, G. F. et al, J. Chem. Soc., 1954, 408 - 415 に報告されているように、中間体 (39) を N - プロモスクシンイミドで酸化させて式 (40) の 3 - アミノ - 1 - アリールピラゾール誘導体を得る。

20

【化 1 5】

スキーム 10



30

【0078】

本発明に記載される中間体及び実施例は、下記手順を用いて調製される。しかし、これら中間体及び実施例は、本発明の範囲内である別のアプローチによって調製することもできることを理解されたい。

【0079】

実験

特に明記しない限り、後処理は、括弧内に示す有機相と水相とに反応混合物を分配し、層を分離し、硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾取し、溶媒留去することを含む。精製は、特に言及しない限り、一般的に、移動相として好適な極性の酢酸エチル / 石油エーテル混合物を用いて、シリカゲルクロマトグラフィー技術によって精製することを含む。様々な溶出剤系の使用を括弧内に示す。文章中では以下の略記を用いる、DMSO - d_6 : ヘキサデカヒドロジメチルスルホキシド ; DMF : N, N - ジメチルホルムアミド ; M.P. : 融点 ; J : 単位が Hz であるカップリング定数 ; RT 又は $r t$: 室温 (22 ~ 26) ; Aq. : 水溶液 ; AcOEt : 酢酸エチル ; equiv. 又は eq. : 当量。

40

【0080】

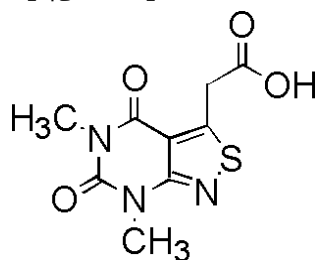
中間体

50

中間体 1

(5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) 酢酸

【化 1 6】



10

工程 1 メチル 6 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボジチオエート : 6 - アミノ - 1, 3 - ジメチルウラシル (50.0 g、322.24 mmol) の DMSO (488 mL) 攪拌溶液に、8 N の水酸化ナトリウム (96.6 mL) の溶液と、二硫化炭素 (12.53 mL、209.45 mmol) を 0 で滴下した。得られた反応混合物を室温で 30 分間激しく攪拌した。反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、硫酸ジメチル (31 mL、418 mmol) を 30 分間かけて滴下した。続いて、反応混合物を室温までゆっくり加温し、更に 3 時間攪拌した。混合物を水 (500 mL) で希釈し、析出した固体を濾過により回収して 30.2 g の生成物を黄色の固体として得た ; ^1H NMR (300 MHz, CF_3COOD) 2.73 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

20

【0081】

工程 2 5, 7 - ジメチル - 3 - (メチルスルファニル) [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 (5H, 7H) - ジオン : 工程 1 の中間体 (15.0 g、60.64 mmol) 及びヨウ素 (15.39 g、60.64 mmol) の無水 DMSO (250 mL) 混合物を、窒素雰囲気下、100 で 3 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL) でクエンチして、分離した固体を濾取し、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液 (150 mL) 及び水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させることにより、13.4 g をオフホワイトの固体として得た ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)。

30

【0082】

工程 3 5, 7 - ジメチル - 3 - (メチルスルフォニル) [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 (5H, 7H) - ジオン : 工程 2 の中間体 (13.0 g、53.49 mmol) のアセトニトリルと水 (1 : 1、213.8 mL) の混合物の攪拌溶液に、オキソン (98.5 g、160.49 mmol) を添加し、得られた懸濁物を室温で 24 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。溶媒を蒸発させた後に得られた残渣をクロロホルム (500 mL) に溶解させ、食塩水 (150 mL) で洗浄し Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて 12.6 g の生成物を白色の固体として得た ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

40

【0083】

工程 4 ジエチル (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) プロパンジオエート : 水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、3.6 mg、90.9 mmol) の無水 DMSO (113 mL) の攪拌懸濁物に、窒素雰囲気下で室温にてマロン酸ジエチル (14.56 g、90.9 mmol) を添加した。水素の発生が止まった後、工程 3 の中間体 (12.5 g、45.45 mmol) を添加し 80 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸を添加して pH を 5 とし、反応混合物を冷水 (300 mL) で希釈した。析出し

50

た固体を濾過により回収して13.9 gの生成物を白色の固体として得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.24 - 4.37 (m, 4H), 6.05 (s, 1H)。

【0084】

工程5 エチル(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセテート：工程4の中間体(13.8 g、38.8 mmol)の無水エタノール(155 mL)攪拌溶液に、触媒量の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、355 mg、8.87 mmol)を室温で添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で48時間還流した。過剰の溶媒を減圧下で除去し、残渣を氷浴中で冷却し、1NのHClを反応混合物にゆっくり添加し、得られた固体を濾過により回収し乾燥させることにより、9.1 gの生成物を黄色の固体として得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.30 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H)。

10

【0085】

工程6 (5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)酢酸：前記工程5の中間体(9.0 g、31.8 mmol)、6NのH₂SO₄(80 mL)、及びジオキサン(80 mL)を用いて、中間体1、工程5の記載と同様の手順に従って表題化合物を調製し、5.8 gの生成物を黄色の固体として得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.22 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 13.45 (br s, 1H)。

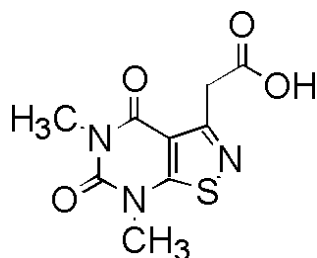
20

【0086】

中間体2

(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)酢酸

【化17】



30

工程1 6-クロロ-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン：1,3-ジメチルバルビツール酸(20.0 g、128.09 mmol)の水(10 mL)の攪拌溶液に、外部から冷却しつつオキシ塩化リン(80 mL)をゆっくり添加し、続いて反応物を3時間還流した。反応混合物を0℃に冷却し冷水(350 mL)でクエンチした。反応混合物をクロロホルムで抽出し(2×200 mL)、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ濃縮することにより、21.0 gの生成物を淡茶色の固体として得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.33 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.94 (s, 1H)。

40

【0087】

工程2 6-メルカプト-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン：水硫化ナトリウム水和物(74.77 g、1335.243 mmol)の水(125 mL)溶液を、氷浴中で、工程1(50.0 g、286.532 mmol)のクロロホルム(250 mL)及びエタノール(636 mL)の攪拌溶液に滴下し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、室温で真空乾燥(蒸発)した。得られた残渣を水(100 mL)に溶解させ、ジクロロメタンで抽出した(2×100 mL)。水層を1NのHClで

50

酸性化した。析出した固体を濾取し、水で洗浄し（ $2 \times 100 \text{ mL}$ ）乾燥させて、 49.22 g の生成物を淡黄色の固体として得た； $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） 3.33 （s， 3H ）， 3.74 （s， 3H ）， 4.17 （s， 2H ）。

【0088】

工程3 5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジメチル - 2 H - チオピラノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4, 7 (1H , 3H) - トリオン：工程2の中間体（ 12.75 g 、 74.12 mmol ）、マロン酸（ 9.30 g 、 88.953 mmol ）、酢酸（ 7.41 mL ）、及び酢酸無水物（ 16.8 mL ）の混合物を、窒素雰囲気下にて 80°C で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（ 50 mL ）でクエンチした。析出した固体を濾取し、水で洗浄し（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）、十分に乾燥させることにより、 14.4 g の生成物を茶色の固体として得た； $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） 3.28 （s， 3H ）， 3.48 （s， 3H ）， 5.73 （s， 1H ）， 13.76 （br s， 1H ）。

10

【0089】

工程4 (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソチアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) 酢酸：工程3の中間体（ 14.4 g 、 60.00 mmol ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（ 14.6 g 、 210.00 mmol ）、及びトリエチルアミン（ 30.4 mL 、 216.00 mmol ）の無水メタノール（ 150 mL ）混合物を、窒素雰囲気下で約48時間還流下加熱した。蒸発乾燥後に得られた残渣を重炭酸ナトリウムの飽和溶液に溶解させ、酢酸エチルで抽出した。水相を酸性化し、生成物をクロロホルムで抽出した（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）。合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）で濃縮した。得られた残渣をアセトン（ 20 mL ）で粉碎した。析出した固体を濾過により回収して 2.58 g の生成物を淡黄色の固体として得た； $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） 3.22 （s， 3H ）， 3.46 （s， 3H ）， 3.96 （s， 2H ）， 12.57 （br s， 1H ）。

20

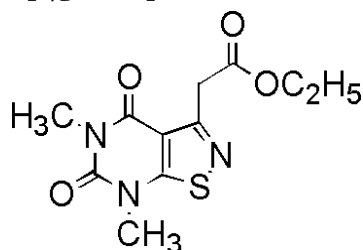
【0090】

中間体3

エチル (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセテート

30

【化18】



中間体2（ 2.00 g 、 7.835 mmol ）及び濃硫酸（ 0.5 mL ）の無水エタノール（ 20.0 mL ）混合物を4時間還流した。減圧下で溶媒を完全に蒸発させ、得られた残渣を水（ 50 mL ）で希釈した。析出した固体を濾取し、水で洗浄し（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）、十分に乾燥させて 1.75 g の生成物をオフホワイトの固体として得た； $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） 1.28 （t， $J = 7.2 \text{ Hz}$ ， 3H ）， 3.39 （s， 3H ）， 3.56 （s， 3H ）， 4.12 （s， 2H ）， 4.21 （q， $J = 6.9 \text{ Hz}$ ， 2H ）。

40

【0091】

2 - アミノ - 4 - アリールチアゾールを調製するための一般的手順

方法1

アセトフェノン誘導体（ 1.0 当量）の氷酢酸（ 5 体積）溶液に 0 の液体臭素（ 1.0 当量）を添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。前記反応混合物を水で希釈し、

50

酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮して得られた粗生成物を無水THF（10体積）に溶解させ、チオ尿素（2.0当量）を添加し、一晚還流させた。前記反応混合物を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を1NのHClで処理して、アミンの塩を形成させた。沈殿した塩を濾取した。次いで、前記塩を NaHCO_3 飽和溶液で処理して、アミンを再生成させた。混合物をジクロロメタン（ $2 \times 50\text{ mL}$ ）で抽出し、合わせた有機抽出物を水及び食塩水で洗浄した。減圧下で溶媒留去して、2 - アミノ - 4 - アリール - チアゾール誘導体を得た。

【0092】

方法2

アセトフェノン誘導体（1.0当量）、チオ尿素（2.0当量）、及びヨウ素（1.0当量）の無水エタノール（5体積）溶液を24時間還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層をチオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄して、ヨウ素を除去した。酢酸エチル溶液を1NのHClで処理し、沈殿した塩を濾取した。上記方法1に記載の通り遊離アミンを再生成させた。

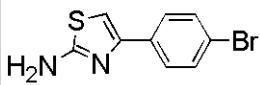
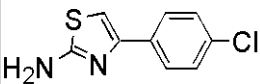
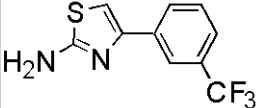
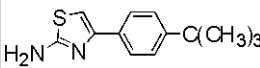
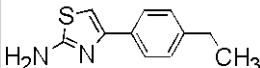
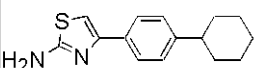
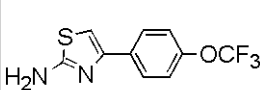
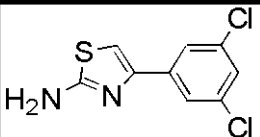
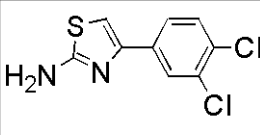
10

【0093】

適切なアリールアルキルケトンから出発して、方法1又は方法2のいずれかによって全ての2 - アミノ - 4 - アリールチアゾール誘導体を調製した。選択した中間体についての構造情報及び特性評価データを表1に示す。

【表 1 - 1】

表1: 選択した2-アミノチアゾール中間体の構造の詳細及び¹H NMRデータ

構造 番号	構造	分子式(分子量)	¹ H NMR (d ppm, 300 MHz)
1.		C ₉ H ₇ BrN ₂ S 255.14	DMSO-d ₆ : 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H); 7.46 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H); 6.70 (s, 1H); 4.99 (br. s, 2H).
2.		C ₉ H ₇ ClN ₂ S 210.68	DMSO-d ₆ : 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H); 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H); 7.07 (br. s, 2H); 7.05 (s, 1H).
3.		C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ S 244.24	CDCl ₃ : 8.12–8.06 (m, 1H); 7.91 (d, <i>J</i> = 6.9, 1H); 7.50–7.42 (m, 2H); 6.79 (s, 1H); 5.02 (br. s, 2H).
4.		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S 232.35	DMSO-d ₆ : 1.28 (s, 9H), 6.89 (s, 1H), 7.01 (br.s, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H)
5.		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S (220.07)	CDCl ₃ : 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H); 7.20 (d, <i>J</i> = 7.5, 2H); 6.65 (s, 1H); 5.06 (br. s, 2H); 2.65 (d, <i>J</i> = 7.5, 2H); 1.24 (t, <i>J</i> = 7.2, 3H).
6.		C ₁₅ H ₁₈ N ₂ S (258.38)	CDCl ₃ : 7.65 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H); 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H); 6.63 (s, 1H); 5.12 (br.s, 2H); 2.52–2.45 (m, 1H); 1.90–1.80 (m, 6H); 1.45–1.38 (m, 4H).
7.		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S 260.24	CDCl ₃ : 7.09 (s, 1H), 7.13 (br.s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H); 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H).
8.		C ₉ H ₆ Cl ₂ N ₂ S 245.13	DMSO-d ₆ : 7.80 (s, 2H); 7.46–7.40 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.17 (br. s, 2H).
9.		C ₉ H ₆ Cl ₂ N ₂ S 245.13	CDCl ₃ : 7.85 (s, 1H); 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1, 1H); 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H); 6.72 (s, 1H); 5.01 (br.s, 2H).

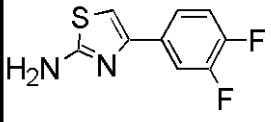
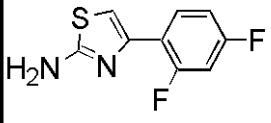
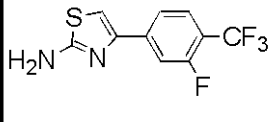
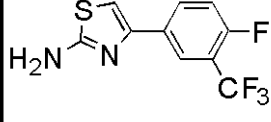
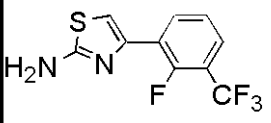
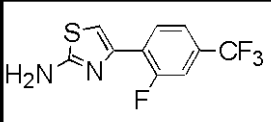
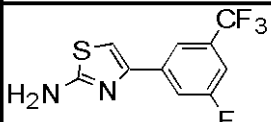
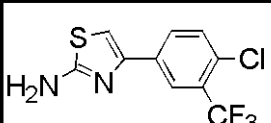
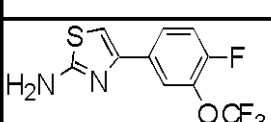
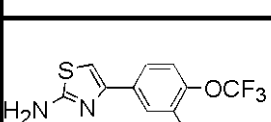
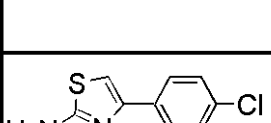
10

20

30

40

【表 1 - 2】

10.		$C_9H_6F_2N_2S$ (212.22)	$CDCl_3$: 7.60–7.53 (m, 1H); 7.48–7.43 (m, 1H); 7.18–7.07 (m, 1H); 6.66 (s, 1H); 4.98 (br. s, 2H).
11.		$C_9H_6F_2N_2S$ 212.22	$CDCl_3$: 5.04 (br. s, 2H), 6.80–6.93 (m, 3H), 7.95–8.04 (m, 1H)
12.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$DMSO-d_6$: 7.87–7.74 (m, 3H); 7.40 (s, 1H); 7.22 (br. s, 2H).
13.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$DMSO-d_6$: 7.20 (br. s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)
14.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 5.04 (br s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.21–8.28 (m, 1H)
15.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 5.00 (br s, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.37 (d, $J = 11.7$, 1H); 7.44 (d, $J = 8.4$, 1H); 8.18 (t, $J = 7.8$, 1H).
16.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$DMSO-d_6$: 7.23 (br s, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.55 (d, $J = 9.0$, 1H); 7.89 (d, $J = 10.2$, 1H); 7.99 (s, 2H).
17.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	$CDCl_3$: 5.05 (br s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)
18.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278.23	$DMSO-d_6$: 7.92–7.85 (m, 2H); 7.50 (t, $J = 8.7$, 1H); 7.18 (br. s, 3H).
19.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278.23	$DMSO-d_6$: 7.87–7.80 (m, 1H); 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.18 (br.s, 2H).
20.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ (278.68)	$CDCl_3$: 8.08 (s, 1H); 7.82 (d, $J = 7.8$, 1H); 7.46 (d, $J = 8.1$, 1H); 6.78 (s, 1H); 5.05 (br. s, 2H).

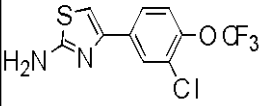
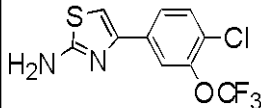
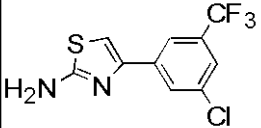
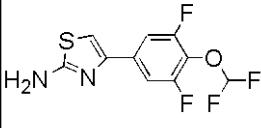
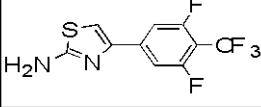
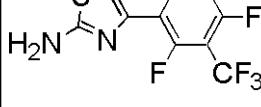
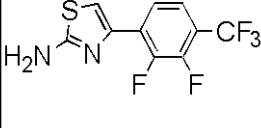
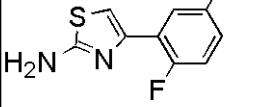
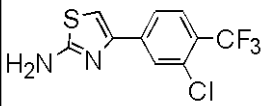
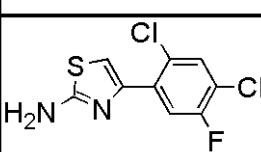
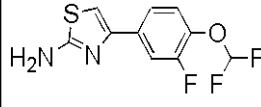
10

20

30

40

【表 1 - 3】

21.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 294.68	DMSO- d_6 : 7.19 (br s, 2H), 7.57 (, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)
22.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 294.68	DMSO- d_6 : 7.22 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83–7.92 (m, 2H)
23.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	DMSO- d_6 : 8.17 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)
24.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ (278.23)	DMSO- d_6 : 7.20 (br. s, 2H), 7.24 (t, J = 72.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.0, 2H)
25.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 7.72 (d, J = 11.7, 2H); 7.52 (s, 1H); 7.29 (br. s, 2H).
26.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 8.35–8.21 (m, 1H); 7.48–7.35 (m, 1H); 7.21 (br. s, 2H); 7.05 (s, 1H).
27.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 7.24 (s, 1H), 7.28 (br. s, 2H), 7.65 (t, J = 7.2, 1H), 7.94 (t, J = 7.5, 1H).
28		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 8.36–8.29 (m, 1H); 7.73–7.65 (m, 1H); 7.58–7.50 (m, 1H); 7.26 (br.s, 2H); 7.13 (s, 1H)
29		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	DMSO- d_6 : 7.25 (br s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)
30		$C_9H_5Cl_2FN_2S$ (263.12)	$CDCl_3$: 4.97 (br s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
31		$C_{10}H_7F_3N_2OS$ (260.24)	DMSO- d_6 : 7.75–7.62 (m, 2H); 7.33 (t, J = 8.1, 1H); 7.23 (t, J = 73.2, 1H); 7.12 (br.s, 3H).

10

20

30

40

【0094】

更に、幾つかのフルオロ置換 2 - アミノ - 4 - アリールチアゾールは、適切なフッ素化安息香酸又はフッ素化アセトフェノンを出発物質として方法 1 又は方法 2 に従うことにより、スキーム 9 に記載のアプローチを用いて調製することができる。そのようなアミノチアゾール中間体の幾つかの例を表 2 に示す。

50

【 0 0 9 5 】

【 表 2 】

表2:フルオロ置換2-アミノ-4-アリールチアゾールの構造

構造番号	構造	名称	分子式	(分子量)
1.		4-[(2,4-ジフルオロ-3-メチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン	$C_{10}H_8F_2N_2S$	226.25
2.		4-[(2-フルオロ-4-メチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン	$C_{10}H_9FN_2S$	208.26
3.		4-[(3-フルオロ-4-メチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン	$C_{10}H_9FN_2S$	208.26

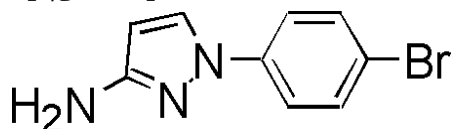
10

20

【 0 0 9 6 】

1 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンの調製

【 化 1 9 】



還流エタノール中、ナトリウムエトキシド等の好適な塩基の存在下で、4-ブロモフェニルヒドラジンをアクリロニトリルと反応させて、次いでN-ブロモスクシンイミドで酸化することにより表題化合物を調製した； 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.81 (br s, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H)。

30

【 0 0 9 7 】

合成に用いた3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-アミン、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン、及び5-(4-ブロモフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミンは、Aldrichから購入した。

【 0 0 9 8 】

本明細書に記載の例示化合物は、中間体1～3を適切なアリールアミンとカップリングさせて合成した。

40

【 実施例 】

【 0 0 9 9 】

実施例の調製のための一般的手順

方法 A :

カルボン酸誘導体(1.0当量)の1,2-ジクロロエタン攪拌溶液に、EDCI(1.2当量)、HOBt(0.3当量)、及び4-ジメチルアミノピリジン(0.1当量)を添加し、混合物を室温で10～15分間攪拌した。次いで、適切なアミン(1.0当量)を添加し、混合物を窒素雰囲気下にて同温で48時間攪拌するか、又は還流温度で24時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をメタノールで希釈し、室温で30分間攪拌した。分離した固体を濾過により回収した。固体生成物を更にイソプロパノール

50

ル又はメタノールからの再結晶により精製して所望の生成物を得た。

【 0 1 0 0 】

方法 B :

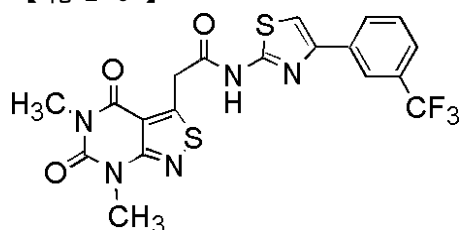
適切なチアゾールアミン (1 . 2 当量) の無水トルエン攪拌溶液に水素化ナトリウムを添加し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。イソチアゾール酢酸エステル (1 . 0 当量) を添加して、混合物を窒素雰囲気下で 2 4 時間加熱還流した。混合物を冷却し、2 N の塩酸を添加することにより pH 6 . 0 に酸性化した。析出した固体を濾過により回収した。結晶化又はメタノールとクロロホルムの混合物を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、生成物を更に精製した。

【 0 1 0 1 】

実施例 1

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

【 化 2 0 】



1 , 2 - ジクロロエタン (8 m L) 中、E D C I 塩酸塩 (1 8 0 m g 、 0 . 9 4 0 m m o l) 、 H O B t (3 2 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) 及び D M A P (9 . 5 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) の存在下で、中間体 1 (2 0 0 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) と 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 9 1 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 5 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した ;

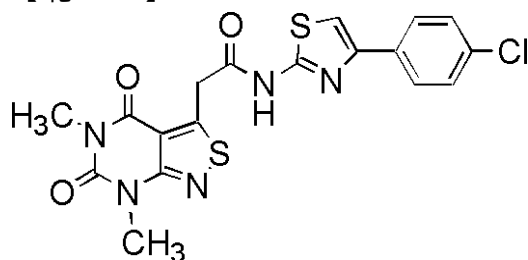
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 3 . 2 3 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 8 2 (s , 2 H) , 7 . 6 7 - 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 2 0 - 8 . 2 6 (m , 2 H) , 1 2 . 9 3 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 8 2 . 0 7 (M + H) $^+$.

【 0 1 0 2 】

実施例 2

N - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【 化 2 1 】



1 , 2 - ジクロロエタン (8 m L) 中、E D C I 塩酸塩 (1 8 0 m g 、 0 . 9 4 0 m m o l) 、 H O B t (3 2 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) 及び D M A P (9 . 5 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) の存在下で、中間体 1 (2 0 0 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) と 4 - [4 - クロロフェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 6 5 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 2 5 m g の生成物を得

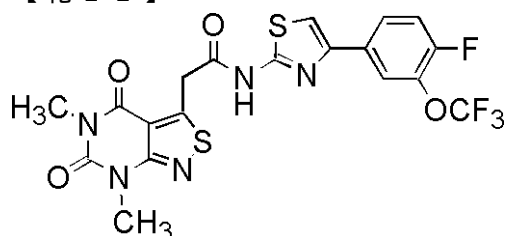
ることにより、一般的手順（方法 A）に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） 3.23（s，3H），3.48（s，3H），4.82（s，2H），7.50（d，J = 8.4，2H），7.76（s，1H），7.93（d，J = 8.4，2H），12.88（br s，1H）；APCI-MS（m/z）448.14（M+H） $^+$ 。

【0103】

実施例 3

2-（5，7-ジメチル-4，6-ジオキソ-4，5，6，7-テトラヒドロ[1，2]チアゾロ[3，4-d]ピリミジン-3-イル）-N-〔4-〔4-フルオロ-3-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-1，3-チアゾール-2-イル〕アセトアミド

【化 2 2】



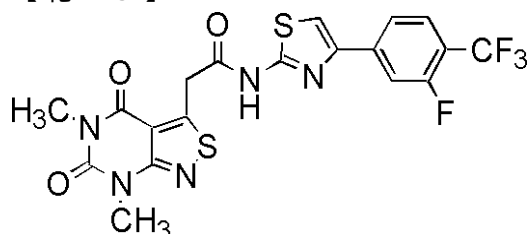
1，2-ジクロロエタン（8 mL）中、EDCI 塩酸塩（180 mg、0.940 mmol）、HOBt（32 mg、0.235 mmol）及びDMAP（9.5 mg、0.078 mmol）の存在下で、中間体 1（200 mg、0.784 mmol）と 4-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-1，3-チアゾール-2-アミン（218 mg、0.784 mmol）とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 53 mg の生成物を得ることにより、一般的手順（方法 A）に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） 3.23（s，3H），3.48（s，3H），4.82（s，2H），7.61（t，J = 9.0 Hz，1H），7.88（s，1H），8.00-8.06（m，2H），12.91（br s，1H）；APCI-MS（m/z）516.07（M+H） $^+$ 。

【0104】

実施例 4

2-（5，7-ジメチル-4，6-ジオキソ-4，5，6，7-テトラヒドロ[1，2]チアゾロ[3，4-d]ピリミジン-3-イル）-N-〔4-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1，3-チアゾール-2-イル〕アセトアミド

【化 2 3】



1，2-ジクロロエタン（8.3 mL）中、EDCI 塩酸塩（180 mg、0.940 mmol）、HOBt（32 mg、0.235 mmol）及びDMAP（9.5 mg、0.078 mmol）の存在下で、中間体 1（200 mg、0.784 mmol）と 4-（3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1，3-チアゾール-2-アミン（205 mg、0.784 mmol）とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 18 mg の生成物を得ることにより、一般的手順（方法 A）に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） 3.23（s，3H），3.48（s，3H），4.83（s，2H），7.86-8.07（m，4H），12.96（br s，1H）；APCI

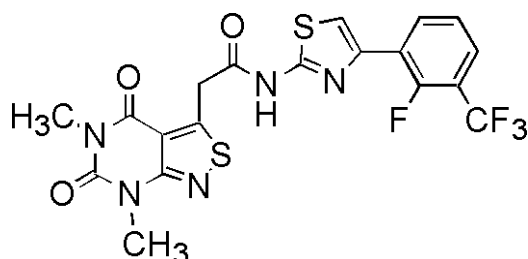
- MS (m/z) 500.06 (M+H)⁺。

【0105】

実施例 5

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

【化24】



10

1,2-ジクロロエタン(6mL)中、EDCI塩酸塩(131mg、0.687mmol)、HOBT(23mg、0.171mmol)及びDMAP(7mg、0.057mmol)の存在下で、中間体1(146mg、0.572mmol)と4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン(150mg、0.572mmol)とを室温でカップリングさせて、オフホワイトの固体として31mgの生成物を得ることにより、一般的手順(方法A)に従って表題化合物を調製した; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.23 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.57 (t, J = 8.1, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.30-8.36 (m, 1H), 12.95 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 498.10 (M-H)⁻。

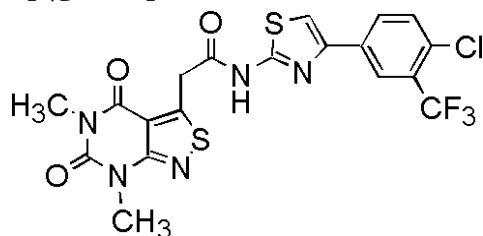
20

【0106】

実施例 6

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

【化25】



1,2-ジクロロエタン(8mL)中、EDCI塩酸塩(180mg、0.941mmol)、HOBT(31mg、0.235mmol)及びDMAP(9.5mg、0.0784mmol)の存在下で、中間体1(200mg、0.784mmol)と4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン(218mg、0.784mmol)とを室温でカップリングさせて、オフホワイトの固体として50mgの生成物を得ることにより、一般的手順(方法A)に従って表題化合物を調製した; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.23 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.80-7.835 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.17-8.24 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.94 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 516.11 (M+H)⁺。

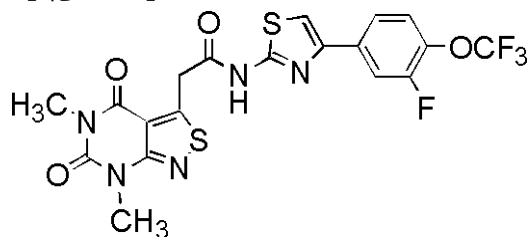
40

【0107】

実施例 7

50

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2]
チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (ト
リフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド
【化 2 6】



10

1 , 2 - ジクロロエタン (6 m L) 中、E D C I 塩酸塩 (2 6 9 m g 、 1 . 4 1 1 m m o l) 、 H O B t (4 7 m g 、 0 . 3 5 2 m m o l) 及び D M A P (1 4 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) の存在下で、中間体 1 (3 0 0 m g 、 1 . 1 7 6 m m o l) と 4 - (3 - フ
ルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (3 2 6 m g 、 1 . 1 7 6 m m o l) とを還流温度でカップリングさせて、淡黄色の固体と
して 2 3 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を
調製した ; ^1H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 3 (s , 3 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 4 . 8 0 (s , 2 H) , 7 . 6 4 (t , J = 8 . 4 , 1 H) , 7 . 8 4 - 8 . 0 5 (m , 3 H) , 1 2 . 9 0 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 5 1 6 . 1 4 (M + H) ⁺ .

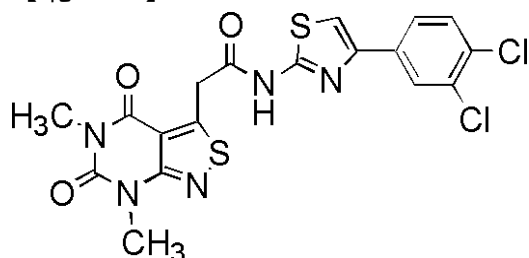
20

【 0 1 0 8 】

実施例 8

N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ
[5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【化 2 7】



30

1 , 2 - ジクロロエタン (7 . 8 m L) 中、E D C I 塩酸塩 (1 8 0 . 4 m g 、 0 . 9 4 1 m m o l) 、 H O B t (3 1 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) 及び D M A P (9 . 5 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) の存在下で、中間体 1 (2 0 0 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) と 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 9 2 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) とを還流温度でカップリングさせて、淡黄色の固体として 2 3 m g の生
成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した ; ^1H N
M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 3 (s , 3 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 4 . 8 1 (s , 2 H) , 7 . 7 0 - 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 9 2 (m , 2 H) , 8 . 1 0 - 8 . 1 6 (m , 1 H) , 1 2 . 8 8 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 8 2 . 1 3 (M + H) ⁺ .

40

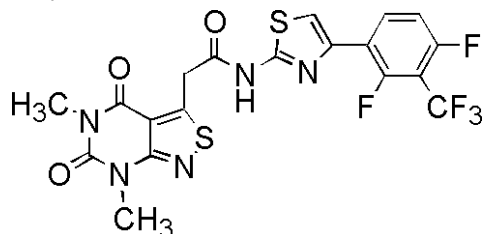
【 0 1 0 9 】

実施例 9

N - { 4 - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チ
アゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 -
テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

50

【化 2 8】



1, 2 - ジクロロエタン (19 mL) 中、EDCI 塩酸塩 (451 mg、2.352 mmol)、HOBT (80 mg、0.588 mmol) 及び DMAP (7 mg、0.057 mmol) の存在下で、中間体 1 (500 mg、1.960 mmol) と 4 - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (548 mg、1.960 mmol) とを還流温度でカップリングさせて、淡黄色の固体として 400 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.23 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.52 (t, J = 8.1, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 1H), 12.94 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518.04 (M+H) $^+$ 。

10

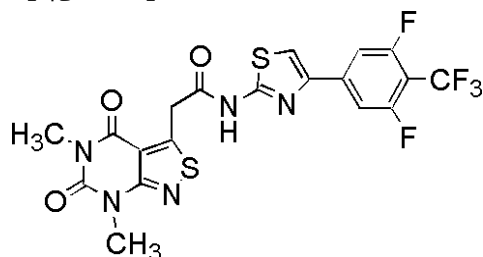
【0110】

実施例 10

N - {4 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

20

【化 2 9】



1, 2 - ジクロロエタン (11 mL) 中、EDCI 塩酸塩 (270 mg、1.411 mmol)、HOBT (47 mg、0.352 mmol) 及び DMAP (14.36 mg、0.117 mmol) の存在下で、中間体 1 (300 mg、1.176 mmol) と 4 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (329 mg、1.1776 mmol) とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 50 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.16 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.85, 7.89 (2s, 2H), 8.16 (s, 1H), 12.98 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518.13 (M+H) $^+$ 。

30

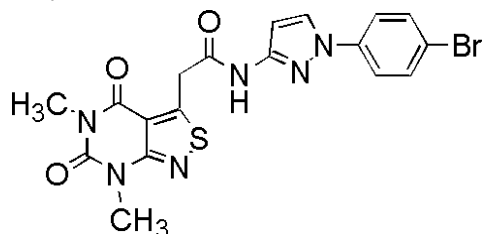
40

【0111】

実施例 11

N - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【化 3 0】



1, 2 - ジクロロエタン (7 . 8 m L) 中、E D C I 塩酸塩 (1 8 0 m g 、 0 . 9 4 0 m m o l) 、 H O B t (3 1 m g 、 0 . 2 2 4 m m o l) 及び D M A P (9 . 5 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) の存在下で、中間体 1 (2 0 0 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) と 1 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (1 8 6 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l) とを還流温度でカップリングさせて、淡黄色の固体として 1 3 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 4 (s , 3 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 4 . 7 1 (s , 2 H) , 6 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 7 7 (m , 4 H) , 8 . 4 8 (s , 1 H) , 1 1 . 3 8 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 7 5 . 2 0 (M) ⁺。

10

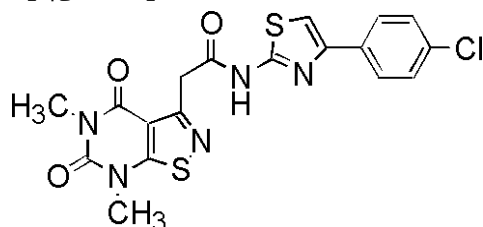
【 0 1 1 2 】

実施例 1 2

N - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

20

【化 3 1】



無水トルエン (7 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、5 6 m g , 1 . 4 1 2 m m o l) の存在下で、中間体 3 (2 0 0 m g 、 0 . 7 0 6 m m o l) と 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 7 8 m g 、 0 . 8 4 7 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 8 4 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 2 4 (s , 2 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 4 , 2 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 8 . 1 , 2 H) , 1 2 . 5 8 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 4 8 . 1 2 (M + H) ⁺。

30

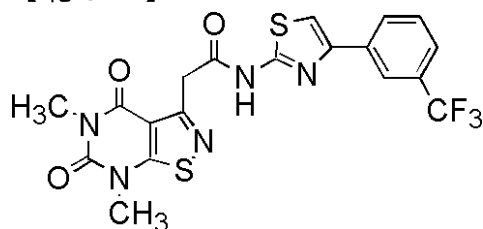
【 0 1 1 3 】

実施例 1 3

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

40

【化 3 2】



無水トルエン (5 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、5 6 m g , 1 . 0 6 2 m m o l) の存在下で、中間体 3 (2 0 0 m g 、 0 . 7 0 6 m m o l) と 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (2 0 5 m g 、 0 . 8 4 8 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 2 3 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 3 . 4 9 (s , 3 H) , 3 . 5 8 (s , 3 H) , 4 . 3 5 (s , 2 H) , 7 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 9 9 (d , $J = 6 . 9$, 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) , 1 0 . 5 7 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 8 2 . 1 3 (M + H) $^+$ 。

10

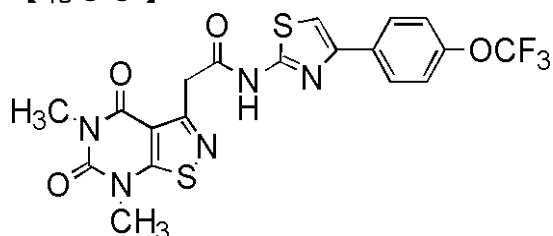
【 0 1 1 4 】

実施例 1 4

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

20

【化 3 3】



無水トルエン (3 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、2 5 . 2 m g , 0 . 6 3 0 m m o l) の存在下で、中間体 3 (9 0 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l) と 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (9 9 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 6 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 3 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 2 4 (s , 2 H) , 7 . 4 4 (d , $J = 8 . 1$ H z , 2 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (d , $J = 8 . 7$ H z , 2 H) , 1 2 . 6 1 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 9 8 . 2 8 (M + H) $^+$ 。

30

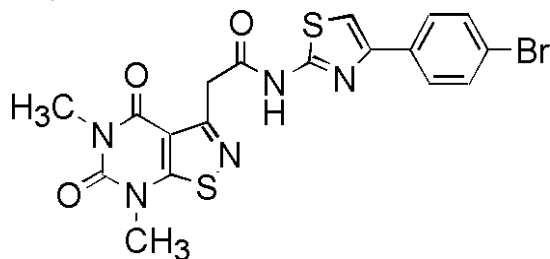
【 0 1 1 5 】

実施例 1 5

N - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

40

【化 3 4】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.4 mg、1.06 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と4-[4-ブロモフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（162 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として50 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.20（s，3H），3.48（s，3H），4.24（s，2H），7.64（d，J = 8.4，2H），7.70（s，1H），7.86（d，J = 8.4，2H），12.59（br s，1H）；APCI-MS（m/z）490.04（M-H）⁻。

10

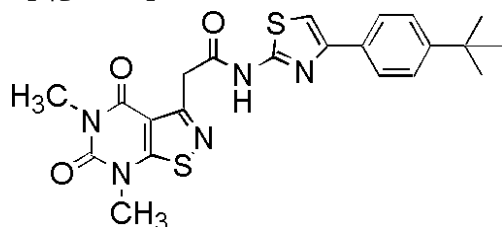
【0116】

実施例 16

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

20

【化 3 5】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.4 mg、1.06 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と4-[4-tert-ブチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（147 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として74 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 1.30（s，9H），3.21（s，3H），3.48（s，3H），4.23（s，2H），7.45（d，J = 8.1 Hz，2H），7.54（s，1H），7.82（d，J = 8.4 Hz，2H），12.56（br s，1H）；APCI-MS（m/z）470.22（M+H）⁺。

30

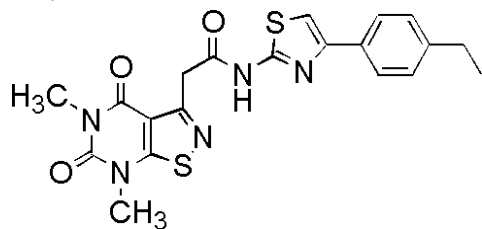
40

【0117】

実施例 17

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-(4-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

【化 3 6】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.4 mg、1.06 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と4-[4-エチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（147 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として120 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 1.20（t, J = 7.2, 3H）, 2.62（q, J = 7.2, 2H）, 3.21（s, 3H）, 3.48（s, 3H）, 4.19（s, 2H）, 7.25（d, J = 7.8, 2H）, 7.43（s, 1H）, 7.80（d, J = 8.4, 2H）, 12.59（br s, 1H）；APCI-MS（m/z） 442.22（M+H）⁺。

10

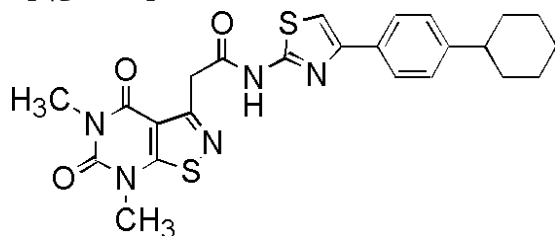
【0118】

実施例18

2-（5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル）-N-[4-（4-シクロヘキシルフェニル）-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

20

【化 3 7】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.4 mg、1.06 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と4-[4-シクロヘキシルフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（147 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として150 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 1.15-1.60（m, 6H）, 1.65-1.83（m, 5H）, 3.20（s, 3H）, 3.48（s, 3H）, 4.23（s, 2H）, 7.28（d, J = 8.4, 2H）, 7.53（s, 1H）, 7.81（d, J = 7.8, 2H）, 12.54（br s, 1H）；APCI-MS（m/z） 496.24（M+H）⁺。

30

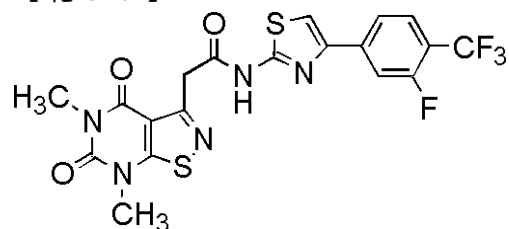
40

【0119】

実施例19

2-（5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル）-N-{4-[3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

【化 3 8】



無水トルエン（7 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散液、56 mg、1.413 mmol）の存在下で、中間体 3（200 mg、0.706 mmol）と 4-（3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,3-チアゾール-2-アミン（222 mg、0.848 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 240 mg の生成物を得ることにより、一般的手順（方法 B）に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） 3.20（s，3H），3.47（s，3H），4.24（s，2H），7.84-8.03（m，4H），12.67（br s，1H）；APCI-MS（ m/z ）500.06（ $M+H$ ） $^+$ 。

10

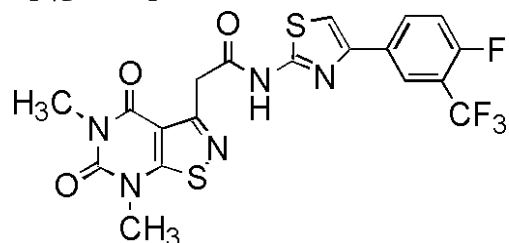
【0120】

実施例 20

2-（5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル）-N-〔4-〔4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1,3-チアゾール-2-イル〕アセトアミド

20

【化 3 9】



1,2-ジクロロエタン（7 mL）中、EDCI 塩酸塩（133 mg、0.823 mmol）、HOBt（27 mg、0.205 mmol）及び DMAP（8.38 mg、0.068 mmol）の存在下で、中間体 2（175 mg、0.686 mmol）と 4-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,3-チアゾール-2-アミン（179 mg、0.686 mmol）とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 16 mg の生成物を得ることにより、一般的手順（方法 A）に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） 3.20（s，3H），3.47（s，3H），4.23（s，2H），7.62（t， $J = 9.0$ Hz，1H），7.86（s，1H），8.23-8.31（m，2H），12.64（br s，1H）；APCI-MS（ m/z ）500.09（ $M+H$ ） $^+$ 。

30

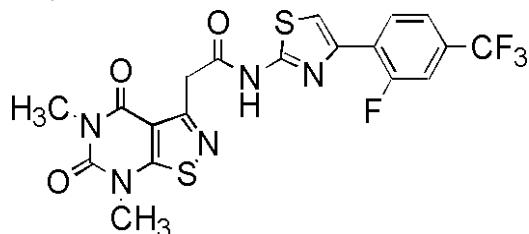
40

【0121】

実施例 21

2-（5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル）-N-〔4-〔2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1,3-チアゾール-2-イル〕アセトアミド

【化 4 0】



無水トルエン (6 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、42.3 mg, 1.060 mmol) の存在下で、中間体 3 (150 mg、0.530 mmol) と 4 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (166 mg、0.836 mmol) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 80 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H); AP CI - MS (m/z) 500.01 ($M + H$) $^+$ 。

10

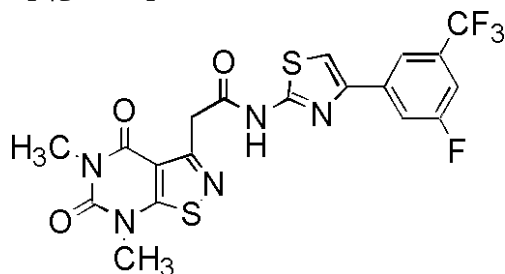
【0122】

実施例 22

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - {4 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド

20

【化 4 1】



無水トルエン (6 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、56.0 mg, 1.41 mmol) の存在下で、中間体 3 (200 mg、0.706 mmol) と 4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (221 mg、0.847 mmol) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 50 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1.7$ Hz, 1H), 8.00 - 8.14 (m, 3H), 12.67 (br s, 1H); AP CI - MS (m/z) 500.22 ($M + H$) $^+$ 。

30

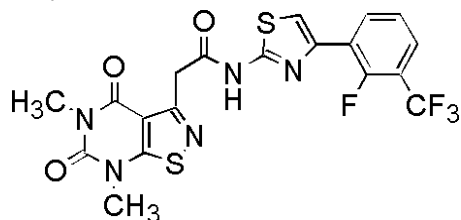
40

【0123】

実施例 23

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - {4 - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド

【化 4 2】



無水トルエン（6 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.3 mg、1.060 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（166 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として130 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.20（s，3H），3.48（s，3H），4.25（s，2H），7.54（t，J = 7.8 Hz，1H），7.68（s，1H），7.78（t，J = 6.9 Hz，1H），8.33（t，J = 7.5 Hz，1H），12.67（br s，1H）；APCI-MS（m/z）500.09（M+H）⁺。

10

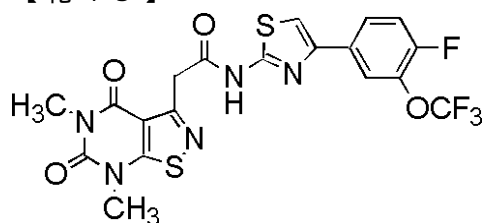
【0124】

実施例 2 4

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

20

【化 4 3】



無水トルエン（7 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、56.5 mg、1.413 mmol）の存在下で、中間体3（200 mg、0.706 mmol）と4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3-チアゾール-2-アミン（235 mg、0.848 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として105 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.20（s，3H），3.47（s，3H），4.23（s，2H），7.60（t，J = 9.0 Hz，1H），7.80（s，1H），7.96-8.06（m，2H），12.62（br s，1H）；APCI-MS（m/z）516.09（M+H）⁺。

30

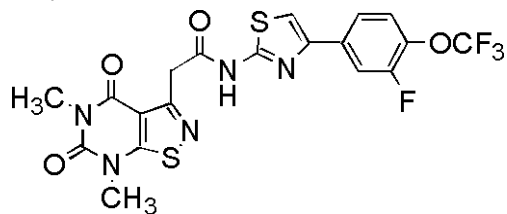
40

【0125】

実施例 2 5

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

【化 4 4】



無水トルエン（7 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、56.5 mg、1.413 mmol）の存在下で、中間体3（200 mg、0.706 mmol）と4-（3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,3-チアゾール-2-アミン（235 mg、0.848 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として140 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.20（s，3H），3.48（s，3H），4.24（s，2H），7.66（t，J = 8.1 Hz，1H），7.83-7.89（m，2H），7.98（d，J = 11.7，2H），12.64（br s，1H）；APCI-MS（m/z）516.03（M+H）⁺。

10

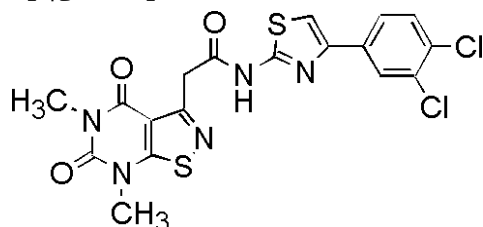
【0126】

実施例 2 6

N-[4-（3,4-ジクロロフェニル）-1,3-チアゾール-2-イル]-2-（5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル）アセトアミド

20

【化 4 5】



無水トルエン（7 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、56.5 mg、1.413 mmol）の存在下で、中間体3（200 mg、0.706 mmol）と4-（3,4-ジクロロフェニル）-1,3-チアゾール-2-アミン（207 mg、0.848 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として110 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.20（s，3H），3.47（s，3H），4.24（s，2H），7.71（d，J = 8.4 Hz，1H），7.84（s，1H），7.89（d，J = 8.4，1H），8.15（s，1H），12.61（br s，1H）；APCI-MS（m/z）482.16（M）⁺。

30

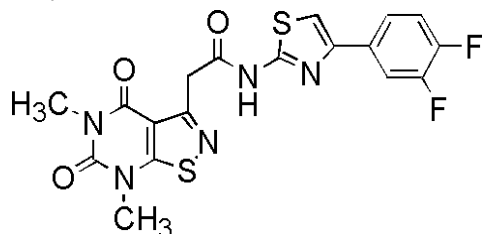
【0127】

実施例 2 7

N-[4-（3,4-ジフルオロフェニル）-1,3-チアゾール-2-イル]-2-（5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル）アセトアミド

40

【化 4 6】



無水トルエン（7 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散液、56.5 mg、1.413 mmol）の存在下で、中間体 3（200 mg、0.706 mmol）と 4-（3, 4 - ジフルオロフェニル） - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン（179 mg、0.848 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 60 mg の生成物を得ることにより、一般的手順（方法 B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 3.20（s, 3H）, 3.48（s, 3H）, 4.24（s, 2H）, 7.52（q, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.59 - 7.87（m, 2H）, 7.88 - 7.97（m, 1H）, 12.59（br s, 1H）；APCI-MS（m/z）450.06（M + H）⁺。

10

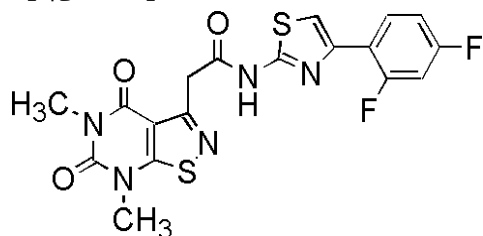
【0128】

実施例 2 8

N - [4 - （2, 4 - ジフルオロフェニル） - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - （5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル）アセトアミド

20

【化 4 7】



無水トルエン（7 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散液、56.5 mg、1.413 mmol）の存在下で、中間体 3（200 mg、0.706 mmol）と 4-（2, 4 - ジフルオロフェニル） - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン（179 mg、0.848 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 180 mg の生成物を得ることにより、一般的手順（方法 B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 3.21（s, 3H）, 3.48（s, 3H）, 4.12（s, 2H）, 7.11 - 7.36（m, 3H）, 8.06（q, J = 8.7, 1H）, 12.62（br s, 1H）；APCI-MS（m/z）450.06（M + H）⁺。

30

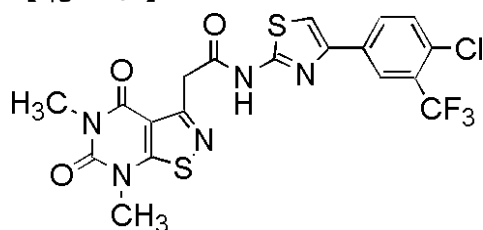
【0129】

実施例 2 9

2 - （5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル） - N - { 4 - [4 - クロロ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

40

【化 4 8】



50

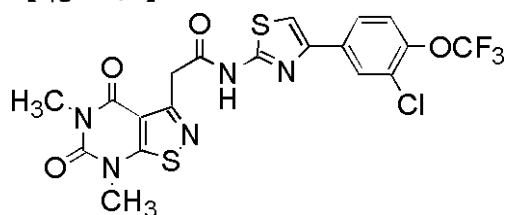
無水トルエン (7 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、56.5 mg, 1.413 mmol) の存在下で、中間体 3 (200 mg、0.706 mmol) と 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン (236 mg、0.848 mmol) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 160 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 516.22 (M+H)⁺ 10

【0130】

実施例 30

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

【化 49】



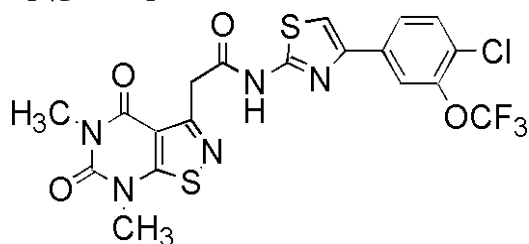
無水トルエン (7 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、56.5 mg, 1.413 mmol) の存在下で、中間体 3 (200 mg、0.706 mmol) と 4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3-チアゾール-2-アミン (249 mg、0.848 mmol) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 55 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.18 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 532.11 (M+H)⁺ 30

【0131】

実施例 31

2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド

【化 50】



無水トルエン (5.6 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、42.5 mg, 1.06 mmol) の存在下で、中間体 3 (150 mg、0.530 mmol) と 4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,3-チアゾール-2- 40 50

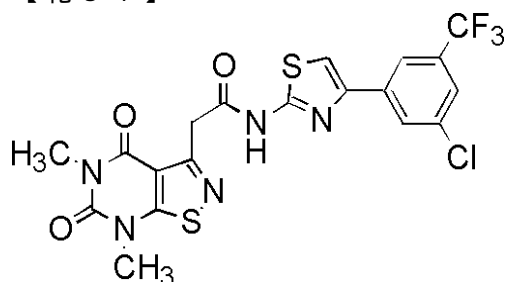
アミン (1 8 7 m g 、 0 . 6 3 6 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 1 1 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 2 3 (s , 2 H) , 7 . 7 7 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 9 7 - 8 . 0 5 (m , 2 H) , 1 2 . 6 3 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 5 3 2 . 1 5 (M + H) ⁺。

【 0 1 3 2 】

実施例 3 2

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

【 化 5 1 】



10

20

無水トルエン (5 . 3 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、4 2 . 0 m g , 1 . 0 6 m m o l) の存在下で、中間体 3 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 0 m m o l) と 4 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 7 7 m g 、 0 . 6 3 6 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 1 2 3 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 2 4 (s , 2 H) , 7 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 1 2 . 6 7 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 5 1 6 . 0 5 (M + H) ⁺。

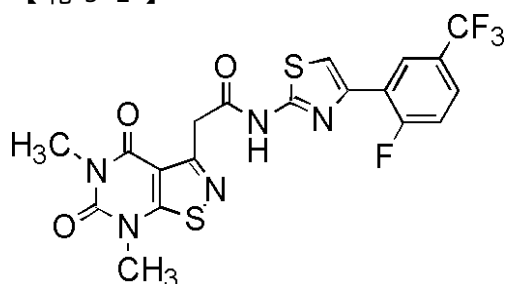
30

【 0 1 3 3 】

実施例 3 3

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

【 化 5 2 】



40

無水トルエン (5 . 3 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、4 2 m g , 1 . 0 6 m m o l) の存在下で、中間体 3 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 0 m m o l) と 4 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 6 6 m g 、 0 . 6 3 6 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 9 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調

50

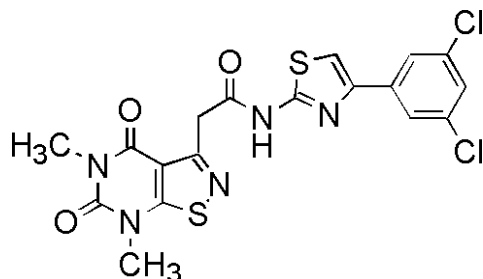
製した； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.60 (t, $J = 8.7$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.3$, 1H), 12.69 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 500.06 ($M+H$) $^+$ 。

【0134】

実施例 34

N-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド

【化53】



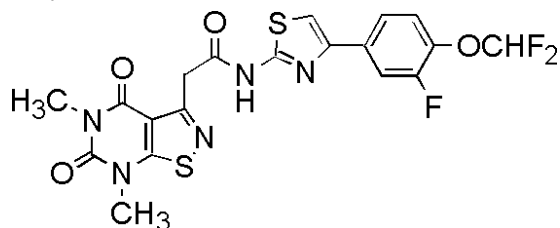
無水トルエン(5.3 mL)中、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、42.5 mg, 1.06 mmol)の存在下で、中間体3(150 mg、0.530 mmol)と4-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-アミン(155 mg、0.636 mmol)とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として17 mgの生成物を得ることにより、一般的手順(方法B)に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.92-7.97 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 480.13 ($M-H$) $^-$ 。

【0135】

実施例 35

N-{4-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド

【化54】



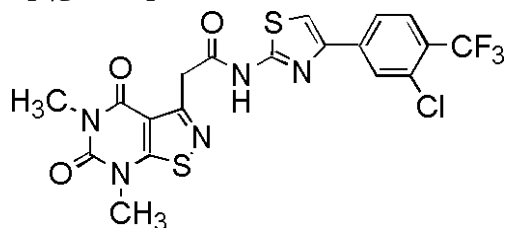
無水トルエン(5.3 mL)中、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、26 mg, 0.530 mmol)の存在下で、中間体3(100 mg、0.353 mmol)と4-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン(110 mg、0.423 mmol)とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として70 mgの生成物を得ることにより、一般的手順(方法B)に従って表題化合物を調製した； ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.29 (t, $J = 72.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.93 (m, 3H), 12.60 (br s, 1H); AP CI-MS (m/z) 498.23 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 1 3 6 】

実施例 3 6

N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【 化 5 5 】



10

無水トルエン (3 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、 2 4 m g , 0 . 6 0 0 m m o l) の存在下で、中間体 3 (8 5 m g , 0 . 3 0 0 m m o l) と 4 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 0 0 m g , 0 . 3 6 0 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 3 2 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 1 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 1 9 (s , 2 H) , 7 . 8 9 - 7 . 9 3 (m , 2 H) , 8 . 0 4 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 1 2 . 5 9 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 5 1 6 . 1 2 (M + H) ⁺ .

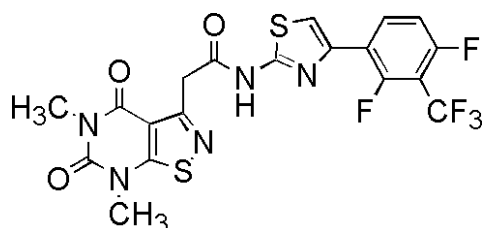
20

【 0 1 3 7 】

実施例 3 7

N - { 4 - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【 化 5 6 】



30

1 , 2 - ジクロロエタン (8 . 3 m L) 中、E D C I 塩酸塩 (1 6 0 m g , 0 . 8 3 4 m m o l) 、 H O B t (2 8 m g , 0 . 2 0 7 m m o l) 及び D M A P (9 m g , 0 . 0 6 8 m m o l) の存在下で、中間体 2 (1 7 5 m g , 0 . 6 8 6 m m o l) と 4 - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン (1 9 2 m g , 0 . 6 8 6 m m o l) とを室温でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 2 2 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 2 5 (s , 2 H) , 7 . 5 2 (t , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 2 9 - 8 . 3 7 (m , 1 H) , 1 2 . 6 5 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 5 1 6 . 0 7 (M - H) ⁻ .

40

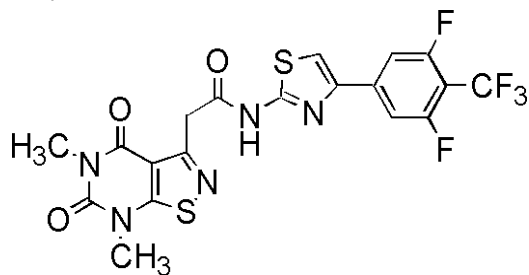
【 0 1 3 8 】

実施例 3 8

N - { 4 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

50

【化 5 7】



1, 2 - ジクロロエタン (8 mL) 中、EDCI 塩酸塩 (180 mg、0.941 mmol)、HOBT (32 mg、0.235 mmol) 及び DMAP (9.5 mg、0.078 mmol) の存在下で、中間体 2 (200 mg、0.784 mmol) と 4 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (220 mg、0.784 mmol) とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 33 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518.01 ($M+H$) $^+$ 。

10

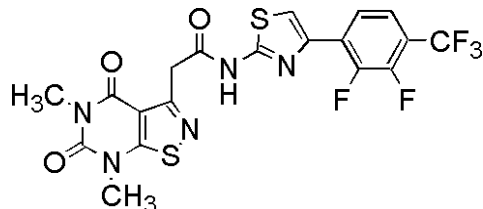
20

【0139】

実施例 39

N - { 4 - [2, 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【化 5 8】



30

無水トルエン (3 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、14.5 mg、0.352 mmol) の存在下で、中間体 3 (50 mg、0.176 mmol) と 4 - [2, 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (59 mg、0.212 mmol) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 50 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 12.73 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518.10 ($M+H$) $^+$ 。

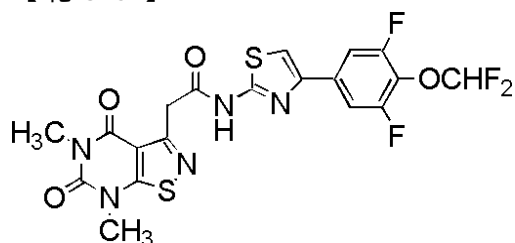
40

【0140】

実施例 40

N - { 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソチアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【化 5 9】



1, 2 - ジクロロエタン (8 mL) 中、EDCI 塩酸塩 (180 mg、0.941 mmol)、HOBt (32 mg、0.235 mmol) 及び DMAP (9.5 mg、0.078 mmol) の存在下で、中間体 2 (200 mg、0.784 mmol) と 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (216 mg、0.784 mmol) とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として 38 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.18 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 72.3$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H); AP CI - MS (m/z) 516.05 ($M+H$) $^+$ 。

10

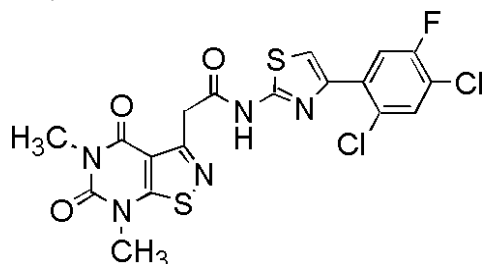
20

【0141】

実施例 4 1

N - [4 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【化 6 0】



30

無水トルエン (3 mL) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、25 mg、0.628 mmol) の存在下で、中間体 3 (89 mg、0.314 mmol) と 4 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (100 mg、0.377 mmol) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 41 mg の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 12.63 (br s, 1H); AP CI - MS (m/z) 499.99 (M) $^+$ 。

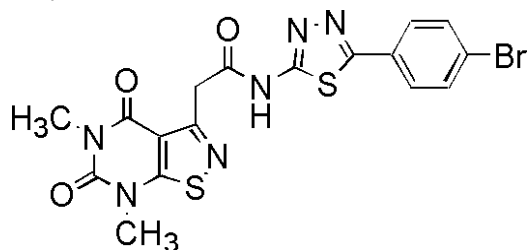
40

【0142】

実施例 4 2

N - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

【化 6 1】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.4 mg, 1.06 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と5 - （4 - ブロモフェニル） - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン（162 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として240 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 3.20（s, 3H）, 3.47（s, 3H）, 4.28（s, 2H）, 7.73（t, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.87（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 12.73（br s, 1H）；APCI-MS（m/z）493.23（M）⁺。

10

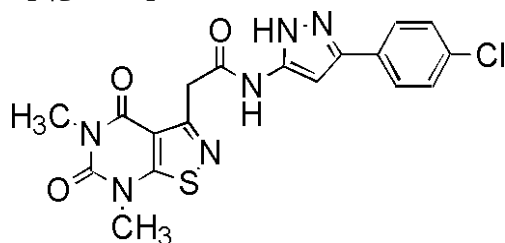
【0143】

実施例 4 3

N - [3 - （4 - クロロフェニル） - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 2 - （5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ[1, 2]チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 3 - イル）アセトアミド

20

【化 6 2】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、31.8 mg, 0.79 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と3 - （4 - クロロフェニル） - 1H - ピラゾール - 5 - アミン（123 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として60 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 3.16（s, 3H）, 3.47（s, 3H）, 4.11（s, 2H）, 6.82（s, 1H）, 7.49（d, J = 8.1, 2H）, 7.72（d, J = 8.7, 2H）, 10.75（s, 1H）, 12.92（br s, 1H）；APCI-MS（m/z）431.08（M）⁺。

30

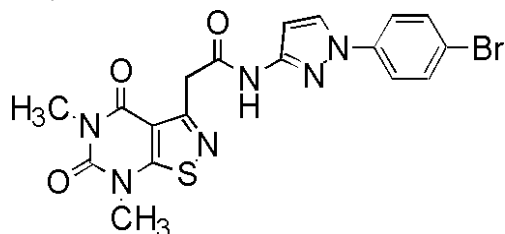
40

【0144】

実施例 4 4

N - [1 - （4 - ブロモフェニル） - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - （5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ[1, 2]チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 3 - イル）アセトアミド

【化 6 3】



無水トルエン (5 . 3 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、 4 2 . 4 m g , 1 . 0 6 m m o l) の存在下で、中間体 3 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 0 m m o l) と 1 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (1 5 1 m g 、 0 . 6 3 6 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 8 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 4 . 1 3 (s , 2 H) , 6 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 9 . 0 , 2 H) , 7 . 7 4 (d , J = 9 . 0 , 2 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) , 1 1 . 0 1 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 7 5 . 1 1 (M) ⁺。

10

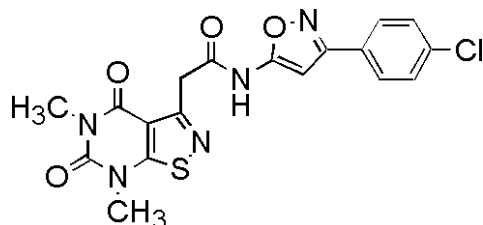
【 0 1 4 5 】

実施例 4 5

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド

20

【化 6 4】



無水トルエン (5 . 3 m L) 中、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、 4 2 . 4 m g , 1 . 0 6 m m o l) の存在下で、中間体 3 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 0 m m o l) と 3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - アミン (1 2 3 m g 、 0 . 6 3 6 m m o l) とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として 8 0 m g の生成物を得ることにより、一般的手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 2 1 (s , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 1 9 (s , 2 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 4 , 2 H) , 7 . 8 7 (d , J = 8 . 7 , 2 H) , 1 2 . 1 0 (b r s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 4 3 2 . 3 0 (M + H) ⁺。

30

【 0 1 4 6 】

40

方法 A 又は B の記載と同様の手順を用いて、複数のフッ素置換基を有するイソチアゾロピリミジンジオンアセトアミドの更なる例 (表 3 に示す) を、イソチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジンジオン酢酸、イソチアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンジオン酢酸、又はそれらエステルを、表 2 から選択される適切なフッ素化 2 - アミノ - 4 - アリールチアゾールとカップリングさせることにより、調製することができる。

【 0 1 4 7 】

【表 3】

表3: フッ素化フロピリミジンジオンアセトアミド誘導体の更なる例

構造番号	分子構造	化学名	分子式	分子量
1		2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-[2,4-ジフルオロ-3-メチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド	$C_{19}H_{15}F_2N_5O_3S_2$	463.49
2		2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-[2-フルオロ-4-メチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド	$C_{19}H_{16}FN_5O_3S_2$	445.50
3		2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-[3-フルオロ-4-メチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド	$C_{19}H_{16}FN_5O_3S_2$	445.50
4		N-[4-[2,4-ジフルオロ-3-メチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド	$C_{19}H_{15}F_2N_5O_3S_2$	463.49
5		N-[4-[2-フルオロ-4-メチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド	$C_{19}H_{16}FN_5O_3S_2$	445.50
6		N-[4-[3-フルオロ-4-メチルフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド	$C_{19}H_{16}FN_5O_3S_2$	445.50

【0148】

薬理学的活性

(a) Toeth, A. et al., Life Sciences, 2003, 73, 487-498. (b) McNamara C, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2007, 104, 13525-13530に記載されている、変更された手順に従って本発明の実施例をTRPA1活性についてスクリーニングする。化合物のスクリーニングは、当業者に公知の他の方法及び手順によって実施することもできる。

【0149】

⁴ ⁵ カルシウム取り込みアッセイを用いたTRPA1アンタゴニストのスクリーニング
TRPA1受容体の活性化阻害を、アリルイソチオシアネート(AITC)によって誘導される放射性カルシウムの取り込み阻害として測定した。

試験化合物を100% DMSOに溶解させて、10 mMの原液を調製し、次いで、0.1%のBSA及び1.8 mMのCaCl₂を含む普通培地を用いて所望の濃度に希釈した

。反応におけるDMSOの最終濃度は、0.5%(v/v)であった。10%のFBS、1%のペニシリン-ストレプトマイシン溶液、400µg/mLのG-418を含むF-12 DMEM培地中で、ヒトTRPA1を発現しているCHO細胞を増殖させた。10%のFBS、1%のペニシリン-ストレプトマイシン溶液、400µg/mLのZeocinを含むF-12 DMEM培地中で、ラットTRPA1を発現しているCHO細胞を増殖させた。実験日に1ウェル当たり約50,000細胞となるように、アッセイの24時間前に前記細胞を96ウェルプレートに播種した。10分間試験化合物で前記細胞を処理し、次いで、3分間最終濃度30µM(ヒトTRPA1の場合)及び/又は10µM(ラットTRPA1の場合)のAITC及び5µCi/mLの⁴⁵Ca²⁺を添加した。前記細胞を洗浄し、1%のTriton X-100、0.1%のデオキシコレート、及び0.1%のSDSを含有するバッファを用いて溶解させた。液体シンチレータを添加した後、Packard TopCountで溶解物の放射活性を測定した。(Toth et al, Life Sciences (2003) 73, 487-498; McNamara CR et al, Proceedings of the National Academy of Sciences, (2007) 104, 13525-13530)。

10

試験アンタゴニストの不在下で得られた最大反応の百分率として、濃度反応曲線をプロットした。GraphPad PRISMソフトウェアを用いて非線形回帰分析によって濃度反応曲線からIC₅₀値を計算することができる。

20

【0150】

上記アッセイ手順を用いて、調製した化合物を試験し、得られた結果を表4に示す。選択した実施例についてのIC₅₀(nM)の詳細と共に、1.0µM及び10.0µMの濃度における阻害率も表中に示す。化合物のIC₅₀(nM)値を表4に記載し、表中、「A」は、IC₅₀値が50nM未満であることを示し、「B」は、IC₅₀値が50.01nM~100.0nMであることを示し、「C」は、IC₅₀値が100.0nM超であることを示す。

【表 4】

表4: インビトロにおける本発明の化合物のスクリーニング結果

実施例	ヒトTRPA1			ラットTRPA1		
	阻害率(%)		IC ₅₀ 値 (nM)	阻害率(%)		IC ₅₀ 値 (nM)
	1.0μM	10.0μM		1.0μM	10.0μM	
実施例 1	95.23	100	A	71.29	100	C
実施例 2	99.71	100	A	34.88	43.78	---
実施例 3	95.54	99.5	A	68.51	98.26	C
実施例 4	99.76	99.99	A	72.22	100	---
実施例 5	98.12	99.13	A	95.6	98.5	---
実施例 6	99.29	99.64	A	97.34	99.34	C
実施例 7	100	99.48	A	79.39	100	C
実施例 9	98.4	98.06	A	94.74	94.14	---
実施例 10	99.92	100	---	35.23	68.40	---
実施例 11	100	100	A	22.87	39.67	--
実施例 12	98.4	99.18	A	94.58	99.49	C
実施例 13	99.65	99.8	A	99.32	99.32	---
実施例 19	99.73	100	A	99.49	99.27	A
実施例 20	99.64	99.77	A	99.65	100	A
実施例 21	99.47	99.99	A	100	100	A
実施例 22	100.00	100.00	A	98.34	100	---
実施例 23	99.32	100	A	100	100	A
実施例 24	99.56	100	A	100	99.77	B
実施例 25	99.89	100	A	98.78	100.00	B
実施例 26	99.9	99.5	A	97.74	100.00	C
実施例 27	97.83	99.83	A	81.78	99.60	C
実施例 28	98.02	99.6	A	92.85	100.00	---
実施例 29	98.07	99.63	A	100	100	A
実施例 30	95.59	99.71	A	100	99.31	B
実施例 31	99.15	99.20	---	99.59	96.16	---
実施例 32	99.20	99.40	---	99.81	100	---
実施例 35	98.33	99.33	A	---	---	A
実施例 36	100	99.87	A	100	100	A
実施例 37	99.76	99.87	---	96.54	95.79	---
実施例 38	99.81	99.91	A	98.96	99.19	A

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月27日(2012.1.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

更に別の実施形態によれば、具体的には、Uが置換又は非置換複素環、好ましくはチア

ゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はイソオキサゾールであり、置換基が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はアリールである式 (I a) で表される化合物が提供される。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

更に別の実施形態によれば、具体的には、V が置換又は非置換アリール、好ましくはフェニルである式 (I a) で表される化合物が提供される。この実施形態では、フェニルにおける置換基は、1 以上であってもよく、且つ独立して、アルキル (例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン (例えば、F、Cl、又は Br)、ハロアルキル (例えば、CF₃)、ハロアルコキシ (例えば、OCF₃ 又は OCHF₂)、及びシクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) から選択される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

更に別の実施形態によれば、具体的には、U が置換又は非置換複素環、好ましくはチアゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はイソオキサゾールであり、置換基が、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はアリールである式 (I b) で表される化合物が提供される。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

更に別の実施形態によれば、具体的には、V が置換又は非置換アリール、好ましくはフェニルである式 (I b) で表される化合物が提供される。この実施形態では、フェニルにおける置換基は、1 以上であってもよく、且つ独立して、アルキル (例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン (例えば、F、Cl、又は Br)、ハロアルキル (例えば、CF₃)、ハロアルコキシ (例えば、OCF₃ 又は OCHF₂)、及びシクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) から選択される。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

更に別の実施形態によれば、具体的には、R⁴、R⁵、R⁶、及び R⁷ が独立して、アルキル (例えば、エチル、tert-ブチル)、ハロゲン (例えば、F、Cl、又は Br)、ハロアルキル (例えば、CF₃)、ハロアルコキシ (例えば、OCF₃ 又は OCHF₂)、及びシクロアルキル (例えば、シクロヘキシル) から選択される式 (I c) で表される化合物が提供される。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 6 】

更に別の実施形態によれば、具体的には、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が独立して、アルキル（例えば、エチル、tert-ブチル）、ハロゲン（例えば、F、Cl、又はBr）、ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、ハロアルコキシ（例えば、 OCF_3 又は $OCHF_2$ ）、及びシクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）から選択される式（Id）で表される化合物が提供される。

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 7 1

【補正方法】 変更

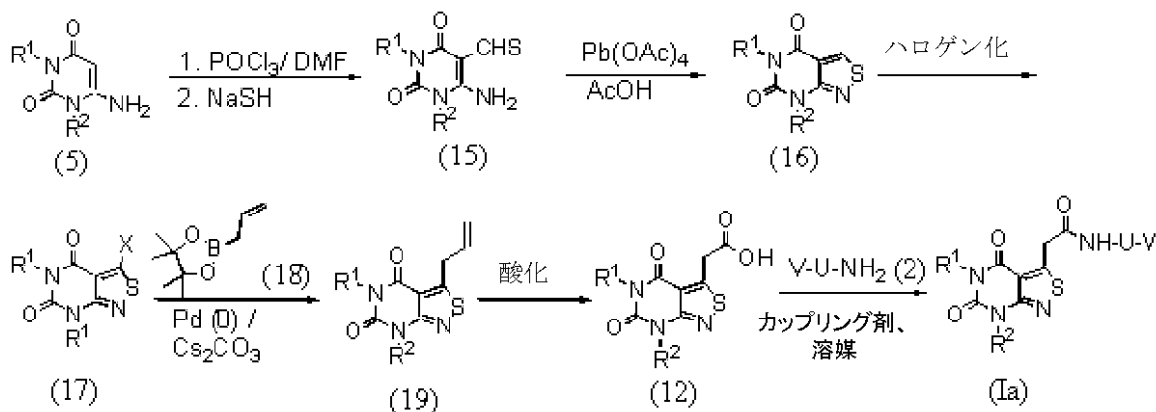
【補正の内容】

【 0 0 7 1 】

式（Ia）のイソチアゾロ[3,4-d]ピリジニルアセトアミドの合成のための他のアプローチをスキーム4に示す。式（15）の化合物は、式（5）の市販の6-アミノウラシルから2工程で公知の手順（Hirota, K. et al. Tetrahedron, 1996, 52, 9971-9978）に従って調製することができる。好適な溶媒中、四酢酸鉛を用いて式（15）の化合物を環化させて、式（16）の縮合イソチアゾール誘導体を得、 BF_3 -エーテル又はトリフルオロメタンスルホン酸中、N-ブロモスクシンイミド又はN-ヨードスクシンイミドを用いてハロゲン化を行い式（17）の化合物を得る。この変換は、George, O. L. et al. J. Am. Chem., 2004, 126, 15770-15776に報告されている手順に従う。ハライド（17）は、Kotha, et al. Synlett 2005, 12, 1877-1890に記載の鈴木-宮浦カップリング反応と同様の手順を用いて、Pd(0)の存在下で式（18）のアリルボロン酸と鈴木-宮浦カップリング反応させて、対応する式（19）のアリルイソチアゾール誘導体に転換することができる。式（19）の化合物は、文献によく知られた方法による末端オレフィンの酸化的分解により、カルボン酸（12）に転換される。標準的なアミドカップリング法を用いて、式（12）の化合物を一般式（2）のアミンとカップリングさせて一般式（Ia）の化合物を得る。

【化9】

スキーム4



【手続補正8】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 8 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0085】

工程6 (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) 酢酸：前記工程5の中間体 (9.0 g、31.8 mmol)、6 Nの H_2SO_4 (80 mL)、及びジオキサン (80 mL) を用いて表題化合物を調製し、5.8 gの生成物を黄色の固体として得た； 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) 3.22 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 13.45 (br s, 1H) 。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

上記アッセイ手順を用いて、調製した化合物を試験し、得られた結果を表4に示す。選択した実施例についての IC_{50} (nM) の詳細と共に、1.0 μM 及び10.0 μM の濃度における阻害率も表中に示す。化合物の IC_{50} (nM) 値を表4に記載し、表中、「A」は、 IC_{50} 値が50 nM未満であることを示し、「B」は、 IC_{50} 値が50.01 nM ~ 100.0 nMであることを示し、「C」は、 IC_{50} 値が100.0 nM超であることを示す。

【表 4】

表4: インビトロにおける本発明の化合物のスクリーニング結果

実施例	ヒトTRPA1			ラットTRPA1		
	阻害率(%)		IC ₅₀ 値 (nM)	阻害率(%)		IC ₅₀ 値 (nM)
	1.0μM	10.0μM		1.0μM	10.0μM	
実施例 1	95.23	100	A	71.29	100	C
実施例 2	99.71	100	A	34.88	43.78	---
実施例 3	95.54	99.5	A	68.51	98.26	C
実施例 4	99.76	99.99	A	72.22	100	---
実施例 5	98.12	99.13	A	95.6	98.5	---
実施例 6	99.29	99.64	A	97.34	99.34	C
実施例 7	100	99.48	A	79.39	100	C
実施例 9	98.4	98.06	A	94.74	94.14	---
実施例 10	99.92	100	---	35.23	68.40	---
実施例 11	100	100	A	22.87	39.67	--
実施例 12	98.4	99.18	A	94.58	99.49	C
実施例 13	99.65	99.8	A	99.32	99.32	---
実施例 19	99.73	100	A	99.49	99.27	A
実施例 20	99.64	99.77	A	99.65	100	A
実施例 21	99.47	99.99	A	100	100	A
実施例 22	100.00	100.00	A	98.34	100	---
実施例 23	99.32	100	A	100	100	A
実施例 24	99.56	100	A	100	99.77	B
実施例 25	99.89	100	A	98.78	100.00	B
実施例 26	99.9	99.5	A	97.74	100.00	C
実施例 27	97.83	99.83	A	81.78	99.60	C
実施例 28	98.02	99.6	A	92.85	100.00	---
実施例 29	98.07	99.63	A	100	100	A
実施例 30	95.59	99.71	A	100	99.31	B
実施例 31	99.15	99.20	---	99.59	96.16	---
実施例 32	99.20	99.40	---	99.81	100	---
実施例 37	98.33	99.33	A	---	---	A
実施例 38	100	99.87	A	100	100	A
実施例 39	99.76	99.87	---	96.54	95.79	---
実施例 40	99.81	99.91	A	98.96	99.19	A

【手続補正 10】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

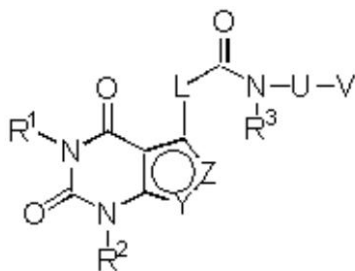
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

Y 及び Z は、独立して硫黄又は窒素から選択されるが、

但し、Y 及び Z は、同時には同一の原子にはならず；

R¹ 及び R² は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、(C R^x R^y)_n O R^x、C O R^x、C O O R^x、C O N R^x R^y、(C H₂)_n N R^x R^y、(C H₂)_n C H R^x R^y、及び (C H₂)_n N H C O R^x から選択され；

R³ は、水素、置換又は非置換アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルから選択され；

L は、- (C R^x R^y)_n -、- O - (C R^x R^y)_n -、- C (O) -、- N R^x -、- S (O)_m N R^x -、- N R^x (C R^x R^y)_n -、及び - S (O)_m N R^x (C R^x R^y)_n から選択されるリンカーであり；

U は、置換又は非置換アリール、；チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフエン、ピロール、1, 2, 3 - トリアゾール、又は 1, 2, 4 - トリアゾールなどの置換又は非置換 5 員複素環；及びピリミジン、ピリジン、又はピリダジンなどの置換又は非置換 6 員複素環から選択され；

V は、水素、シアノ、ニトロ、- N R^x R^y、ハロゲン、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、- C (O) O R^x、- O R^x、- C (O) N R^x R^y、- C (O) R^x、及び - S O₂ N R^x R^y から選択されるか；

或いは、U 及び V は、O、S、及び N から選択される 1 以上のヘテロ原子を任意で含んでもよい、任意で置換されている 3 ~ 7 員飽和又は不飽和環を共に形成してもよく；

各出現時において、R^x 及び R^y は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルから選択され；

各出現時において、「m」及び「n」は、独立して、0 以上且つ 2 以下から選択される)。

【請求項 2】

Y が窒素であり、Z が硫黄である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y が硫黄であり、Z が窒素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

L が C H₂ である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が水素である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

U がチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はピリミジンである請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

V が置換又は非置換アリールである請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

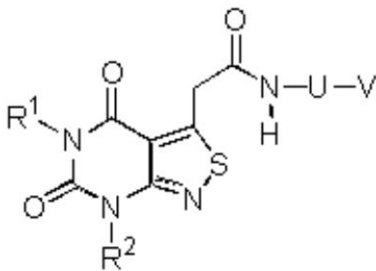
【請求項 10】

アリールがフェニルである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 (I a) :

【化 2】



(I a)

で表される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩
(式中、 R^1 、 R^2 、U、及び V は、請求項 1 に定義したとおりである)。

【請求項 12】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

U がチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はピリミジンである請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

V が置換又は非置換アリールである請求項 11 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

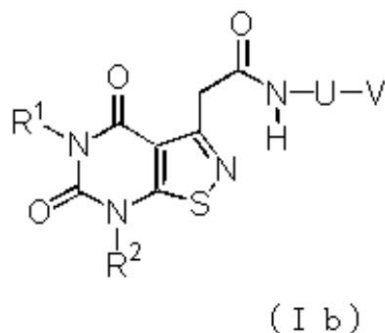
【請求項 16】

アリールがフェニルである請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

式 (I b) :

【化 3】



で表される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩
(式中、 R^1 、 R^2 、 U 、及び V は、請求項 1 に定義したとおりである)。

【請求項 18】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

U がチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はピリミジンである請求項 17 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

V が置換又は非置換アリールである請求項 17 ~ 20 のいずれかに記載の化合物。

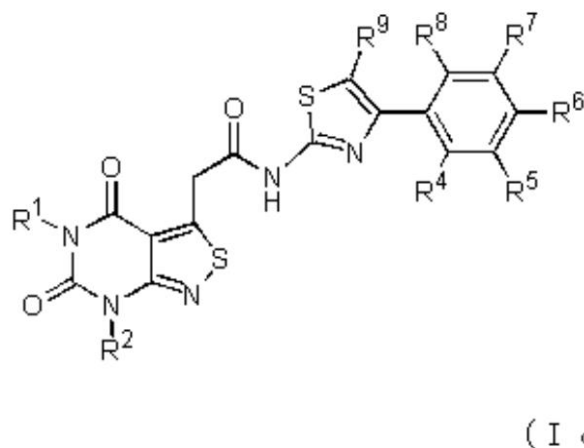
【請求項 22】

アリールがフェニルである請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

式 (I c) :

【化 4】



で表される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩
(式中、

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ピアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリル

アルキルからなる群より選択される)。

【請求項 24】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

($C_1 - C_4$) アルキルがメチルである請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^4 又は R^6 が水素、フルオロ、クロロ、又はブromoである請求項 23 ~ 25 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 27】

R^4 又は R^6 がメチル、エチル、ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシである請求項 23 ~ 25 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 28】

R^5 又は R^7 が水素、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシからなる群より選択される請求項 23 ~ 27 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 29】

R^5 又は R^7 がフルオロ又はクロロである請求項 23 ~ 27 のいずれかに記載の化合物

。

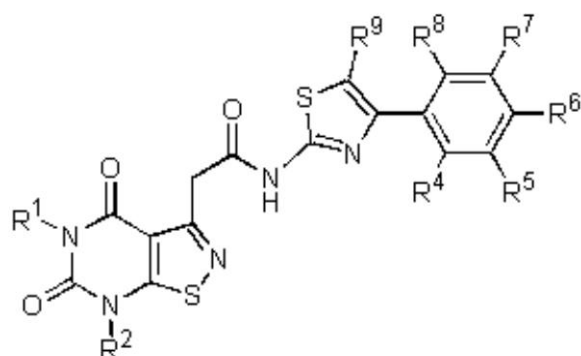
【請求項 30】

R^8 又は R^9 が水素である請求項 23 ~ 29 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 31】

式 (I d) :

【化 5】



(I d)

で表される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される)。

【請求項 32】

R^1 及び R^2 が ($C_1 - C_4$) アルキルである請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

(C₁ - C₄) アルキルがメチルである請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R⁴ 又は R⁶ が水素、フルオロ、クロロ、又はブromoである請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 5】

R⁴ 又は R⁶ がメチル、エチル、ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシである請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 6】

R⁵ 又は R⁷ が水素、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシからなる群より選択される請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 7】

R⁵ 又は R⁷ がフルオロ又はクロロである請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 8】

R⁸ 又は R⁹ が水素である請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 9】

以下から選択される化合物：

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

N - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド；

N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

N - { 4 - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

N - { 4 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

N - [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 -
(5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チア

Zロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアמיד ;

N - [4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 -
[5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チア
Zロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアamid ;

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2
] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアמיד ;

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2
] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (ト
リフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアמיד ;

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2
] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (ト
リフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアמיד ;

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2
] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (ト
リフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアמיד ;

2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2
] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - { 4 - [2 - フルオロ - 5 - (ト
リフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアמיד ;

N - [4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5,
7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアZ
ロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアmid ;

N - { 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 1 , 3 - チアZ
- ル - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テト
ラヒドロ [1 , 2] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアמיד ;

N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアZ
- ル - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
ヒドロ [1 , 2] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアamid ;

N - { 4 - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 -
チアZ - ル - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7
- テトラヒドロ [1 , 2] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアmid
;

N - { 4 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 -
チアZ - ル - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7
- テトラヒドロ [1 , 2] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアmid
;

N - { 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 -
チアZ - ル - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7
- テトラヒドロ [1 , 2] チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアmid
;

N - { 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - 1 , 3 -
チアZ - ル - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7
- テトラヒドロイsoチアZロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトAmid ;

N - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアZ - ル - 2 -
イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2]
チアZロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトAmid ;

N - [5 - (4 - プロモフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジAZ - ル - 2 - イル] - 2 -
(5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チA
Zロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトAmid ;

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - プラZ - ル - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 -

ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ; 及び

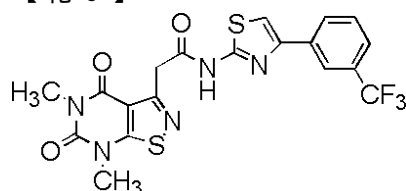
N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4 0】

次の構造：

【化 6】

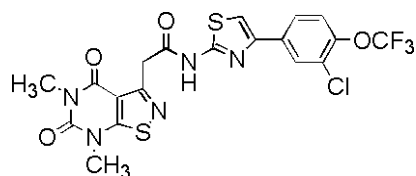


を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4 1】

次の構造：

【化 7】

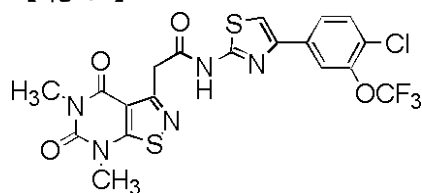


を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4 2】

次の構造：

【化 8】

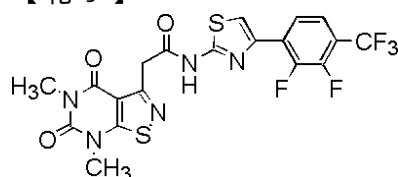


を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4 3】

次の構造：

【化 9】



を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 4 3 のいずれかに記載の化合物から選択される 1 以上の化合物と、1 以上の薬学的に許容しうる賦形剤、担体、希釈剤、又はこれらの混合物とを含む医薬組成物。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 4 3 のいずれかに記載の化合物を含む、対象における TRPA 1 機能に関連

する疾患又は症状の予防、改善、又は治療のための組成物。

【請求項 4 6】

T R P A 1 機能に関連する疾患又は症状の症候が、疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、神経因性疼痛、術後痛、関節リウマチ痛、変形性関節症痛、背痛、内臓痛、癌痛、痛覚過敏、神経痛、偏頭痛、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、H I V 関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、虚血、神経変性、脳卒中、脳卒中後痛、多発性硬化症、呼吸器疾患、喘息、咳、C O P D、炎症性障害、食道炎、胃食道逆流性疾患（G E R D）、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、火傷、乾癬、湿疹、嘔吐、胃十二指腸潰瘍、及び掻痒から選択される請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

対象における疼痛の治療のための組成物であって、請求項 1 ～ 4 3 のいずれかに記載の化合物を含み、前記化合物は、治療有効量含まれる組成物。

【請求項 4 8】

疼痛が、慢性疼痛、神経因性疼痛、リウマチ痛、又は変形性関節症痛である請求項 4 7 に記載の組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/000834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D513/04 A61K31/429 A61K31/519 A61P29/00 ADD.		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/073505 A2 (HYDRA BIOSCIENCES INC [US]; MORAN MAGDALENE M [US]; FANGER CHRISTOPHER) 28 June 2007 (2007-06-28) page 11, line 3 - page 12, line 25; claims; examples	1-52
A	WO 2009/002933 A1 (HYDRA BIOSCIENCES INC [US]; NG HOWARD [US]; WEIGELE MANFRED [US]; MORA) 31 December 2008 (2008-12-31) claims; examples	1-52
A	GB 1 445 697 A (BASF AG) 11 August 1976 (1976-08-11) page 3, lines 95-125; claims; examples 16, 17	1-52
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 document 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 22 June 2010		Date of mailing of the international search report 28/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/000834

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/077959 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; SPEARING PAUL KENNETH [US]) 25 August 2005 (2005-08-25) claims; examples -----	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/000834

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007073505 A2	28-06-2007	AU 2006327181 A1	28-06-2007
		CA 2634152 A1	28-06-2007
		EP 1962855 A2	03-09-2008
		JP 2009521485 T	04-06-2009
WO 2009002933 A1	31-12-2008	AU 2008268463 A1	31-12-2008
		CA 2691468 A1	31-12-2008
		EP 2170309 A1	07-04-2010
		US 2009143377 A1	04-06-2009
GB 1445697 A	11-08-1976	CH 578008 A5	30-07-1976
		DE 2248231 A1	11-04-1974
		FR 2201097 A1	26-04-1974
WO 2005077959 A1	25-08-2005	EP 1713815 A1	25-10-2006
		JP 2007522214 T	09-08-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 9/10	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スケールティ・クマル
インド国 4 0 0 7 0 8 マハラシュトラ ナビ ムンバイ アイロリ セクター - 2 0 プロット ナンバー 3 バーダマン エンクレイブ 4 0 4 A

(72)発明者 アブラハム・トマス
インド国 4 0 0 7 0 5 マハラシュトラ ナビ ムンバイ サンパダ セクター 9 ミレニアム タワーズ ビルディング ナンバー A - 6 1 1 フロア フラット ナンバー 5

(72)発明者 サンジェイ・マーガル
インド国 4 0 0 7 0 9 マハラシュトラ ナビ ムンバイ コパーカイラーネ セクター - 1 プロット ナンバー 2 5 シティ ライト アpartment フラット ナンバー D 3 0 1

(72)発明者 ニーリマ・カイラトカー - ジョシ
インド国 (W) 4 0 0 6 0 2 マハラシュトラ タネ バチュパカディ ハリ ニワス バクティ マンディル ロード デブプラヤグ シーエイチエス 1 0 1

(72)発明者 インドラニル・ムコパダヤイ
インド国 4 0 0 7 0 6 マハラシュトラ ナビ ムンバイ ネルル セクター - 2 5 プロット 1 7 , 2 2 , 2 3 ミレニアム パーク フラット ナンバー F - 2 0 1

Fターム(参考) 4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 EE12 FF09 GG07 HH01 HH02 HH07
UU01 UU08
4C086 AA01 AA02 AA03 CB27 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA36
ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZB11