

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6637983号
(P6637983)

(45) 発行日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(24) 登録日 令和1年12月27日(2019.12.27)

(51) Int. Cl.		F I		
C O 7 D 277/46	(2006.01)	C O 7 D	277/46	C S P
C O 7 D 417/12	(2006.01)	C O 7 D	417/12	
C O 7 D 417/04	(2006.01)	C O 7 D	417/04	
C O 7 D 417/14	(2006.01)	C O 7 D	417/14	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	

請求項の数 17 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-538582 (P2017-538582)
(86) (22) 出願日	平成28年1月22日 (2016.1.22)
(65) 公表番号	特表2018-502881 (P2018-502881A)
(43) 公表日	平成30年2月1日 (2018.2.1)
(86) 国際出願番号	PCT/ES2016/070032
(87) 国際公開番号	W02016/116652
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)
審査請求日	平成30年11月13日 (2018.11.13)
(31) 優先権主張番号	P201530085
(32) 優先日	平成27年1月22日 (2015.1.22)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	スペイン (ES)

(73) 特許権者	515201268
	パロビオファルマ、ソシエダッド、リミターダ
	PALOBIOFARMA S. L
	スペイン国バルセロナ、マタロ、プランタ
	4、オフィシナ、1、アベニダ、エルネ
	スト、ジュッチ、32、テクノカンパス、
	マタロ、3
(74) 代理人	100107342
	弁理士 横田 修孝
(74) 代理人	100155631
	弁理士 榎 保孝
(74) 代理人	100137497
	弁理士 大森 未知子

最終頁に続く

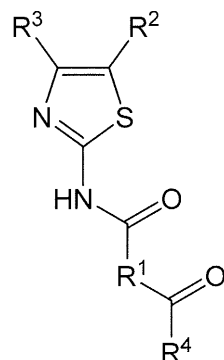
(54) 【発明の名称】 アデノシンA3受容体の調節剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(式中、

- R¹ は、ハロゲン原子、直鎖または分岐 C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、ヒドロキシル、直鎖または分岐 C₁ - C₆ アルコキシおよびシアノ基からなる群から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されていてよい、5 または 6 員アリアルまたはヘテロアリアル基を表し、

- R² は、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選択され、

- R³ は、ハロゲン原子、シアノ基、C₃ - C₁₂シクロアルキル、ヒドロキシル、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい直鎖または分岐C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルチオ、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、C₁ - C₆アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルおよびC₂ - C₆アルコキシカルボニルからなる群から選択される1以上の置換基で場合により置換されていてもよい、5または6員アリールまたはヘテロアリール基を表し、かつ、

- R⁴ は独立に

a) ヒドロキシル基、

b) -N(R⁵)(R⁶)基

を表し、ここで、

i) R⁵およびR⁶は独立に、C₃ - C₁₂シクロアルキル基、またはカルボキシル基(-COOH)で置換された直鎖もしくは分岐C₃ - C₄アルキルを表すか、あるいは

ii) R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、NおよびOから選択されるヘテロ原子を場合により含んでもよい、カルボキシル基(-COOH)で置換された5または6員飽和環を形成する)、

およびその薬学上許容可能な塩。

【請求項2】

R³が、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいC₁ - C₆アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい、フェニル基およびチエニル基からなる群から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R²がシアノ基を表す、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R⁴がヒドロキシル基を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R⁴が、請求項1で規定された-N(R⁵)(R⁶)基を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵およびR⁶が、それらが結合されている窒素原子と一緒に、カルボキシル基(-COOH)で置換された5または6員飽和環を形成する、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R¹が、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、R²がシアノ基を表し、R³が、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、またはメトキシル基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、かつ、R⁴がヒドロキシル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R¹が、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいチエニル基を表し、R²がシアノ基を表し、R³が、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、またはメトキシル基で場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、かつ、R⁴がヒドロキシル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

3 - [5 - シアノ - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)チアゾール - 2 - イルカルバモイル]安息香酸

4 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル)チアゾール - 2 - イルカルバモイル]安息香酸

4 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル)安息香酸

3 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル)安息香酸

10

20

30

40

50

6 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - (5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

2 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

6 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - {5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イルカルバモイル} 安息香酸

5 - {5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イルカルバモイル} チオフェン - 2 - カルボン酸

3 - [5 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - [5 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

3 - [5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

3 - [5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (3 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ビチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

3 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ビチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) 安息香酸

4 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ビチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) 安息香酸

4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

10

20

30

40

50

- 3 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 3 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 4 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 3 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 4 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸 10
- 5 - ((5 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 3 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 5 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 3 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 5 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸 20
- 3 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 3 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
- 5 - (5 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
- 1 - (3 - { [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル] カルバモイル } ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
- 1 - { 4 - [(5 - シアノ - 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸 30
- 1 - { 3 - [(5 - シアノ - 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸
- 1 - (5 - ((5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
- 1 - (4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
- 1 - (5 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
- 1 - (3 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 40
- の1つである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項に規定される化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な希釈剤または担体とを含む、医薬組成物。

【請求項12】

アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、アテローム性動脈硬化症、喘息、癌、急性腎不全、関節リウマチ、クローン病、大腸炎、過敏性腸症候群、緑内障、ドライアイ症候群、およびブドウ膜炎からなる群から選択される、アデノシンA₃受容体の調節により改善し得る疾患または病状の処置に使用される請求項1～10に規定される化合 50

物を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

前記疾患または病状が、喘息、前立腺癌、関節リウマチ、過敏性腸症候群、緑内障、および急性腎不全から選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物と、神経疾患、心血管疾患、呼吸器系疾患、腎疾患、癌、自己免疫疾患、消化管系の疾患および眼科疾患または病態からなる群から選択される疾患の処置のために使用される治療薬とを含む、組合せ製品。

【請求項 15】

緑内障、喘息、前立腺癌、関節リウマチ、急性腎不全および過敏性腸症候群から選択される疾患の処置のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物と、モンテルカスト、ピカルタミド、フルタミド、トファシチニブ、ならびにヒドロクロロチアジドおよびルピプロストンから選択される利尿薬からなる群から選択される治療薬とを含む、組合せ製品。

10

【請求項 16】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物と、神経疾患、心血管疾患、呼吸器系疾患、腎疾患、癌、自己免疫疾患、消化管系の疾患および眼科疾患または病態からなる群から選択される疾患の処置のために使用される治療薬とを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

緑内障、喘息、前立腺癌、関節リウマチ、急性腎不全および過敏性腸症候群から選択される疾患の処置のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物と、モンテルカスト、ピカルタミド、フルタミド、トファシチニブ、ならびにヒドロクロロチアジドおよびルピプロストンから選択される利尿薬からなる群から選択される治療薬とを含む、医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 A_3 アデノシン受容体調節剤としての適宜置換された 2 - アミド - 1, 3 - チアゾール誘導体に関する。本発明の他の目的は、これらの化合物を製造するための方法、有効量のこれらの化合物を含む医薬組成物、アデノシン A_3 受容体と拮抗することにより改善し得る病状または疾患の処置のための薬剤を製造するための前記化合物の使用を提供することである。

30

【背景技術】

【0002】

現況技術

アデノシンの作用は、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} および A_3 受容体として分類され、G タンパク質共役受容体ファミリーに属する少なくとも 4 つの特異的な膜受容体を介する。 A_1 および A_3 受容体は、抑制性 G タンパク質 (G_i) と共役してアデニル酸シクラーゼ酵素を阻害することによりサイクリックアデノシン-リン酸 ($cAMP$) の細胞内レベルを低下させる。これに対して、 A_{2A} および A_{2B} 受容体には、アデニル酸シクラーゼを活性化化合物し細胞内 $cAMP$ レベルを高めるために刺激性 G タンパク質 (G_s) が共役される。これらの受容体を介して、アデノシンは広範囲の生理機能を調節する。

40

【0003】

消化管障害におけるアデノシン A_3 受容体

炎症性腸疾患と総称される潰瘍性大腸炎およびクローン病は、発展途上国と先進国の両方で罹患率が増えている重篤かつ衰弱性の疾病である (S. B.; Present, D. H. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. Rev. Gastroenterol. Disord. 2003, 3, 81 - 92)。

【0004】

両疾患とも、胃腸運動、分泌、および感覚機能の著しい変化に関連する消化管の様々な

50

レベルでの腸粘膜の深刻な炎症を特徴とする(De Schepper, H. U.; De Man, J. G.; Morels, T. G.; Pelckmans, P. A.; De Winter, B. Y. Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease: clinical relevance and pathophysiological mechanisms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008, 27, 621 - 637)。

【 0 0 0 5 】

アデノシン A₃ 受容体の調節剤は、新たに出現した腸炎症の処置として研究されている。

【 0 0 0 6 】

最近、健康な対象と比較した場合に、クローン病、関節リウマチおよび乾癬などの種々の自己免疫疾患でアデノシン A₃ (A₃ ARs) 受容体がアップレギュレートされていることが確認され、それにより、前記受容体はこのような自己免疫性炎症性疾患を治療するための重要な標的と考えられている(Ochaion, A et al. The anti-inflammatory target A(3) adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Cell Immunol.* 2009; 258(2):115-22. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.03.020. Epub 2009 May 7)。

10

【 0 0 0 7 】

既知の A₃ A R アゴニストである I B - M E C A が、マウスにおいて腸管炎症および自発性大腸炎を改善するために使用された。加えて、A₃ A R 刺激は、I L - 1、I L - 6 および I L - 1 2 などの炎症性サイトカインの結腸レベルを著しく低下させることができた(Mabley, J.; Soriano, F.; Pacher, P.; Hasko, G.; Marton, A.; Wallace, R.; Salzman, A.; Szabo, C. The adenosine A3 receptor agonist, N6 - (3 - iodobenzyl) - adenosine-5' - N - methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 466, 323 - 329)。

20

【 0 0 0 8 】

さらに、最近の研究で、マウスモデル誘導疾患(デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)による)において結腸運動性および大腸炎の進行における A₃ A R の役割が実証され、A₃ A R ノックアウトマウスモデル(A₃ - / - A R)では受容体を有するもの(野生型)よりも症状の発生が少ないかまたは回復が早いことが示されている。得られたデータは、内因性アデノシンによる A₃ A R の活性化は腸管通過、結腸排出およびマスマーブメント(排出反射)を緩慢にし、便の保持を促進すること、および A₃ A R の崩壊は、腸運動を変化させ、DSS - 大腸炎から保護するという2つの重要な帰結を有することを示唆している。従って、A₃ A R は、これらの作用に関与している(Tianhua Ren, MD, PhD et al. Impact of Disrupting Adenosine A3 Receptors (A3 - / - AR) on Colonic Motility or Progression of Colitis in the Mouse. *Inflamm Bowel Dis.* 2011, August; 17(8): 1698 - 1713. doi:10.1002/ibd.21553)。1

30

【 0 0 0 9 】

他の研究では、デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎モデルで、A₃ R 欠損マウスは、好中球動員の減少と一致した、結腸病状の軽減と組織ミエロペルオキシダーゼレベルの低下が示されている。しかしながら、A₃ R 欠損マウスは、デキストラン硫酸ナトリウム誘発炎症を消散できず、高い組織関連細菌数を示した。データは、A₃ A R は好中球遊走に役割を果たし、この機能が破壊されると、免疫応答に悪影響を与える可能性があることを示している(Butler, M et al. Impairment of adenosine A3 receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo. *European Journal of Immunology.* September 26, 2012, doi: 10.1002/eji.201242655)。

40

【 0 0 1 0 】

中枢神経系におけるアデノシン A₃ 受容体

A₃ A R は、低レベルで親和性は低いながら、中枢神経系に広く分布している。病態生理学的状態における A₃ A R の役割は、たとえそれが神経伝達に寄与し得るとしても、しばしば議論的になる(Boison, D. Adenosine as a modulator of brain activity. *Drug*

50

News Perspect. 2007, 20, 607-611; Burnstock, G.; Fredholm, B. B.; Verkhatsky, A. Adenosine and ATP receptors in the brain. Curr. Top. Med. Chem. 2011, 11, 973 - 1011)。

【 0 0 1 1 】

A₃ A R アゴニストは自発運動に対する抑制作用を有し、皮質ニューロンにおける興奮性神経伝達の潜在的阻害を示唆することが報告されている(Boison, D. Adenosine as a modulator of brain activity. Drug News Perspect. 2007, 20, 607 - 611)。

【 0 0 1 2 】

さらに、中枢神経系と末梢組織における炎症誘導作用の両方を含む、A₃ A R の侵害受容的役割が強調されている(Yoon, M. H.; Bae, H. B.; Choi, J. I.; Kim, S. J.; Chung, S. T.; Kim, C. M. Roles of adenosine receptor subtypes in the antinociceptive effect of intrathecal adenosine in a rat formalin test. Pharmacology 2006, 78, 21 - 26)。

【 0 0 1 3 】

低酸素症 / 虚血の *in vivo* および *in vitro* モデルで行われた研究から、神経変性現象における A₃ A R の主要なエビデンスが浮上する。A₃ A R はシナプス伝達を低下させることにより虚血の第 1 相に保護的役割を果たすとの仮説が立てられている(Pugliese, A. M.; Latini, S.; Corradetti, R.; Pedata, F. Brief, repeated, oxygen-glucose deprivation episodes protect neurotransmission from a longer ischemic episode in the *in vitro* hippocampus: role of adenosine receptors. Br. J. Pharmacol. 2003, 140, 305 - 314)。

【 0 0 1 4 】

最後に、アルツハイマー病のトランスジェニックマウスモデルの海馬における A₃ A R のアップレギュレーションが報告されており、アミロイド沈着の前に酸化リン酸化の変化が検出されている(von Arnim, C. A.; Spoelgen, R.; Peltan, I. D.; Deng, M.; Courchesne, S.; Koker, M.; Matsui, T.; Kowa, H.; Lichtenthaler, S. F.; Irizarry, M. C.; Hyman, B. T. GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing. J. Neurosci. 2006, 26, 9913 - 9922)。

【 0 0 1 5 】

腎障害におけるアデノシン A₃ 受容体

腎虚血において A₃ A R の活性化を有し得る有害作用を示す研究が公開されている。特に、ラットで、I B - M E C A または A₃ A R 拮抗剤で前処置した後にマイクロ動脈瘤クリップで虚血を誘発することにより、虚血誘発性の腎不全における A₃ A R の役割が分析された。データは、拮抗剤前処置が尿素およびクレアチニンのような血液パラメーターを改善し、腎臓における形態学的損傷を軽減し、I B - M E C A が有害であったことを示した(Koscso, B et al. Investigational A3 adenosine receptor targeting agents. Expert Opin Investig Drugs. 2011 June; 20(6): 757 - 768. doi:10.1517/13543784.2011.573785およびその中の参照文献)。

【 0 0 1 6 】

腎虚血のマウスモデルで行われた別の研究でも同様の結果が得られ、A₃ A R 受容体欠損マウスでも前記アデノシン A₃ 受容体の拮抗剤で前処置したマウス(野生型)でも腎不全が弱まったことが確認された(Thomas Lee, H et al. A3 adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria- induced renal failure. Am J Physiol Renal Physiol. 2003. 284: F267 - F273)。

【 0 0 1 7 】

心血管系におけるアデノシン A₃ 受容体

また、A₃ A R は血管保護を媒介し、P K C、K A T P チャネルの活性化、p 3 8 M A P K のリン酸化、およびグリコーゲンシンターゼキナーゼ(G S k - 3)を含む機構によって梗塞範囲および虚血後心筋の限定に寄与することも報告されている(Maddock, H. L.; Mocanu, M. M.; Yellon, D. M. Adenosine A3 receptor activation protects the my

10

20

30

40

50

ocardium from reperfusion/ reoxygenation injury. Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. 2002, 283, H1307 - H1313)。

【 0 0 1 8 】

大動脈の多因子性疾患であるアテローム性動脈硬化症は、世界の心疾患および脳卒中の主因である。疫学的研究では、この病理に関連するいくつかの関連環境的および遺伝的リスク因子が発見されている。最も細菌では、アデノシンはA₃ A Rの活性化を介してV E G F分泌を刺激することが示されている。アデノシンは、泡沫細胞の形成を刺激し、この効果はA₃ A R拮抗剤により著しく軽減される。

【 0 0 1 9 】

従って、結論として、A₃ A R拮抗剤の潜在的使用は、アテローム斑発生の重要な段階を遮断することに注目するものであると言える(Gessi, S.; Fogli, E.; Sacchetto, V.; Merighi, S.; Varani, K.; Preti, D.; Leung, E.; MacLennan, S.; Borea, P. A. Adenosine modulates HIF - 1{alpha}, VEGF, IL - 8, and foam cell formation in a human model of hypoxic foam cells. Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol. 2010, 30, 90 - 97)。

10

【 0 0 2 0 】

免疫系におけるアデノシンA₃受容体

A₃ A Rは、免疫細胞に存在し、炎症プロセスおよび免疫プロセスの病態生理学的調節に関与する。in vitroおよびin vivo研究からのいくつかの結果は、A₃ A Rの活性化は検討する細胞種または考慮する動物種によって炎症誘発性または抗炎症性の両方であり得ることを示唆する。

20

【 0 0 2 1 】

機能的な研究では、ヒト好中球はA₃ A Rを発現し、酸化バーストの阻害を媒介することが示されている(van der Hoeven, D.; Wan, T. C.; Auchampach, J. A. Activation of the A3 adenosine receptor suppresses superoxide production and chemotaxis of mouse bone marrow neutrophils. Mol. Pharmacol. 2008, 74, 685 - 696)。

【 0 0 2 2 】

気道におけるアデノシンA₃受容体

呼吸器系の調節におけるアデノシンの役割は周知であり、高レベルのアデノシンが、喘息、および慢性閉塞性肺疾患(C O P D)患者の気管支肺胞洗液(B A L)、血液および呼気凝縮液に見出されている。

30

【 0 0 2 3 】

A₃ A Rは、炎症プロセスに関連付けられており、関与する細胞種の違いに厳密に応じて炎症誘発応答または抗炎症応答の両方に重要な役割を果たす(Salvatore, C. A.; Tillely, S. L.; Latour, A. M.; Fletcher, D. S.; Koller, B. H.; Jacobson, M. A. Disruption of the A3 adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells. J. Biol.Chem. 2000, 275, 4429-4434)。

【 0 0 2 4 】

特に、肥満細胞の活性化におけるA₃ A Rの機能的役割の最も強いエビデンスは遺伝子ノックアウトマウスから得られ、アレルゲンの不在下または存在下での肥満細胞の脱顆粒は、アデノシン受容体の活性化に依存すると思われる(Zhong, H.; Shlykov, S. G.; Molina, J. G.; Sanborn, B. M.; Jacobson, M. A.; Tilley, S. L.; Blackburn, M. R. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A3 receptor. J. Immunol. 2003, 171, 338 - 345)。

40

【 0 0 2 5 】

A₃ A R欠損マウスでは気道の過敏性が軽減されるので、選択的A₃ A R拮抗剤で処置されたマウスは、肺炎症の著しい減弱、気道への好酸球浸潤の低下、および気道の粘液生産の低下を示した(Young, H. W.; Molina, J. G.; Dimina, D.; Zhong, H.; Jacobson, M.; Chan, L. N.; Chan, T. S.; Lee, J. J.; Blackburn, M. R. A3 adenosine receptor signaling contributes to airway inflammation and mucus production in adenosine d

50

eaminase - deficient mice. *J. Immunol.* 2004,173, 1380 - 1389)。

【 0 0 2 6 】

これらのデータは、炎症が重要な特徴である肺疾患に関連する病態におけるアデノシン A₃ 受容体の拮抗剤の使用の可能性を示唆する。

【 0 0 2 7 】

関節リウマチにおけるアデノシン A₃ 受容体

関節リウマチ (R A) 患者における臨床エビデンスは、アデノシン A₃ 受容体アゴニストによる処置が、疾患の徴候および症状の改善をもたらす (Silverman, M. H.; Strand, V.; Markovits, D.; Nahir, M.; Reitblat, T.; Molad, Y.; Rosner, I.; et al, *Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. J. Rheumatol.* 2008, 35, 41 - 48)。

10

【 0 0 2 8 】

R A における A₃ A R の過剰発現は、高レベルの炎症性サイトカインと直接的相関が見出されており、関節疾患の病因の重要な役者である N F - k B のアップレギュレーションを介して作用する (Bar - Yehuda, S.; Silverman, M. H.; Kerns, W. D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Fishman, P. The anti - inflammatory effect of A3 adenosine receptor agonists: a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2007, 16, 1601 - 1613)。

【 0 0 2 9 】

R A 患者における第 I I 相臨床試験では、毎日 2 回、1 2 週間の I B - M E C A の経口投与は安全で、十分な忍容性があり、疾患の徴候および症状の改善を媒介することができることが示され、抗リウマチ薬としての A₃ アデノシン受容体調節剤の開発が示唆された (Silverman, M. H.; Strand, V.; Markovits, D.; Nahir, M.; Reitblat, T.; Molad, Y.; Rosner, I.; Rozenbaum, M.; Mader, R.; Adawi, M.; et al. *Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. J. Rheumatol.* 2008, 35, 41 - 48)。

20

【 0 0 3 0 】

眼疾患におけるアデノシン A₃ 受容体

ドライアイ症候群、緑内障またはブドウ膜炎などの種々の眼疾患の処置のための潜在的治療標的としてのアデノシン A₃ 受容体の調節が報告されている (Y. Zhong, et al., *Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: An updated overview, Biochim. Biophys. Acta*, 2013)。

30

【 0 0 3 1 】

初期の研究では、マウスにおけるアデノシン A₃ 受容体の欠損は眼圧の低下を示すことが実証され、A₃ A R 拮抗剤が緑内障の新たな療法となり得ることが示唆されている (Yang, H.; Avila, M. Y.; Peterson - Yantorno, K.; Coca - Prados, M.; Stone, R. A.; Jacobson, K. A.; Civan, M. M. The cross - species adenosine - receptor antagonist MRS 1292 inhibits adenosine - triggered human nonpigmented ciliary epithelial cell fluid release and reduces mouse intraocular pressure. *Curr. Eye Res.* 2005, 30, 747 - 754)。

40

【 0 0 3 2 】

さらに、A₃ A R m R N A およびタンパク質は、正常な眼に比べ、緑内障を伴う偽層症候群で眼の毛様体無色素上皮において一貫して増大していることが見出された (Schlotzer - Schrehardt, U.; Zenkel, M.; Decking, U.; Haubs, D.; Kruse, F. E.; Junemann, A.; Coca - Prados, M.; Naumann, G. O. Selective upregulation of the A3 adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2005, 46, 2023 - 2034)。

【 0 0 3 3 】

網膜神経節細胞における A₃ A R 過剰発現も報告されている (Zhang, M.; Hu, H. L.; Z

50

hang, X. L.; Lu, W. N.; Lim, J.; Eysteinnsson, T.; Jacobson, K. A.; Laties, A. M.; Mitchell, C. H. The A3 adenosine receptor attenuates the calcium rise triggered by NMDA receptors in retinal ganglion cells. *Neurochem. Int.* 2010, 56, 35 - 41)

【 0 0 3 4 】

A₃ A Rにより媒介される抗炎症効果および保護効果は、自己免疫性の病因を有するヒトブドウ膜炎に相当する実験的自己免疫性ブドウ膜炎のモデルにおける I B - M E C A の効果の検討へと駆り立てた。このモデルでは、I B - M E C A は、ブドウ膜炎の臨床的および病理学的発現を阻害した(Bar - Yehuda, S.; Luger, D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Patokaa, R.; Zozulya, G.; Silver, P. B.; De Morales, J. M. G. R.; Caspi, R. R.; Fishman, P. Inhibition of experimental auto - immune uveitis by the A3 adenosine receptor agonist CF101. *Int. J. Mol. Med.* 2011, 28, 727 - 731)。

10

【 0 0 3 5 】

癌性疾患におけるアデノシン A₃ 受容体

A₃ A R は、H L 6 0 および K 5 6 2 ヒト白血病、リンパ腫、ヒト膠芽腫などの種々のタイプの腫瘍細胞およびヒト前立腺細胞に存在する。

【 0 0 3 6 】

A₃ A R は、腫瘍増殖および細胞周期の調節に関与する(Gessi, S.; Merighi, S.; Varani, K.; Cattabriga, E.; Benini, A.; Mirandola, P.; Leung, E.; Mac Lennan, S.; Feo, C.; Baraldi, S.; Borea, P. A. Adenosine receptors in colon carcinoma tissues and colon tumoral cell lines: focus on the A3 adenosine subtype. *J. Cell. Physiol.* 2007, 211, 826 - 836)。

20

【 0 0 3 7 】

特に、前立腺癌細胞における A₃ A R の活性化は P K A を介した E R K 1 / 2 の刺激を低減し、癌の軽減をもたらすこと報告されている(Jajoo, S.; Mukherjea, D.; Watabe, K.; Ramkumar, V. Adenosine A3 receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity. *Neoplasia* 2009, 11, 1132 - 1145)。

【 0 0 3 8 】

これらのデータは、A₃ A R が生物学的マーカーとなり得ること、および A₃ A R の調節が癌治療に使用可能であることを示唆する。

30

【 0 0 3 9 】

特許文献にはまた、アデノシン A₃ 受容体の調節剤に関する異なる適用も記載されている。例えば、U S 2 0 0 3 2 0 3 8 7 は、炎症性サイトカインの生産に対して阻害特性を有する 2 , 4 二置換チアゾールの誘導体および前記アデノシン A₃ 受容体の阻害を開示している。

【 0 0 4 0 】

特許出願 W O 9 9 2 1 5 5 5 は、アデノシン A₃ 受容体の拮抗剤としての 1 , 3 - アゾール誘導体化合物と、とりわけ喘息、アレルギーおよび炎症を処置するための予防薬または治療薬としてのその使用を開示している。

【 0 0 4 1 】

文献 W O 9 9 6 4 4 1 8 は、アデノシン A₃ 受容体の阻害剤としてのピリジルアリール - チアゾールおよび抗炎症薬としてのその使用を開示している。

40

【 0 0 4 2 】

特許出願 U S 2 0 1 2 1 3 4 9 4 5 は、メラニンの生産、分泌および/または蓄積の調節におけるアデノシン A₃ 受容体の拮抗剤の使用、ならびに皮膚の色素沈着過多などの病態を処置する方法を開示している。

【 0 0 4 3 】

特許出願 U S 2 0 1 1 1 9 0 3 2 4 は、アテローム性動脈硬化症の処置のためのアデノシン A₃ 受容体の拮抗剤の使用およびそのような拮抗剤と他の抗アテローム性動脈硬化薬との組合せを開示している。

50

【 0 0 4 4 】

特許出願US2011171130は、とりわけ癌、炎症性疾患、喘息、および緑内障を含む多くの疾患の処置のためのアデノシンA₃受容体拮抗剤および/または部分アゴニストの使用を開示している。

【 0 0 4 5 】

さらに、一般に、緑内障の処置および眼圧の低減に関しては、例えば、WO0003741、WO2008045330およびUS2012053176など、アデノシンA₃受容体の種々のタイプの拮抗剤を開示しているいくつかの特許文献がある。

【 0 0 4 6 】

WO2009052310、WO2008006369、EP1180518、ES2360632およびES2204262など、従来技術に含まれる他の特許文献は、とりわけ、神経および心虚血、白血球減少症、好中球減少症、関節リウマチ、多発性硬化症、消化管障害、喘息などの呼吸器系障害、ならびにアルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病などの神経系疾患の処置のための種々のタイプのアデノシンA₃受容体拮抗剤の使用を開示している。

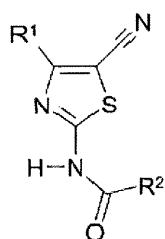
【 0 0 4 7 】

特に、特許出願WO2005009969では、文献が開示されているアデノシンA₃受容体の多くの拮抗剤がフラボノイド、1,4-ジヒドロピリジン誘導体、トリアゾロキナゾリン、チアゾロピリミジン、チアゾロナフチリジンに属し、強い親油性を有し、それを水に難溶とすることが述べられている。この特徴はこのような化合物の*in vivo*適用可能性を妨げる。よって、可溶性アデノシンA₃受容体の調節剤化合物が望ましい。

【 0 0 4 8 】

最後に、本出願者に属す特許文献ES2366075は、アデノシンA₁受容体の強力かつ選択的拮抗剤としての2-アミノチアゾールを開示している。前記特許文献が開示されている化合物は、次の一般式を有する。

【化1】



【 0 0 4 9 】

式中、R²は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよびアルキルシクロアルキル基から選択される。前記化合物は、下表に示されるように、A₃受容体を含む他のアデノシン受容体に対して極めて低い親和性を有する、アデノシンA₁受容体の強力かつ選択的拮抗剤である。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

【表 1】

例 ES2366075	A ₁ Ki (nM)	A ₃ Ki (nM)
2	43	2164
8	17	1451
10	7	7989
50	16	1091
77	6	1244

10

【発明の概要】

【0051】

本発明者らは、上記一般式の位 R² へのアリールまたはヘテロアリール基の導入が化合物をアデノシン A₃ 受容体の強力な調節剤とすることを見出した。本出願は、アデノシン A₃ 受容体の強力な調節剤としての 2 - アミド 1, 3 - チアゾールの新規なカルボン酸誘導体を開示する。

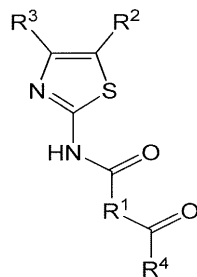
【0052】

20

発明の概要

その態様の 1 つにおいて、本発明は、式 (I) の 2 - アミド 1, 3 - チアゾール誘導体に関する。

【化 2】



30

【0053】

式中、

- R¹ は、ハロゲン原子、直鎖または分岐 C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、ヒドロキシル、直鎖または分岐 C₁ - C₆ アルコキシおよびシアノ基からなる群から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されていてもよい、5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール基を表し、

- R² は、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群から選択され、

- R³ は、ハロゲン原子、シアノ基、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、ヒドロキシル、1、2 または 3 個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい直鎖または分岐 C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、C₁ - C₆ アルコシアルキル、ヒドロキシカルボニルおよび C₂ - C₆ アルコシカルボニルからなる群から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されていてもよい、5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール基を表し、かつ、

40

- R⁴ は独立に

a) ヒドロキシル基、

b) -N(R⁵)(R⁶) 基

を表し、ここで、

i) R⁵ および R⁶ は独立に、C₃ - C₁₂ シクロアルキル基、またはカルボキシル

50

基(-COOH)で置換された直鎖もしくは分岐C₃-C₄アルキルを表すか、あるいは
 i i) R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、NおよびOから
 選択されるヘテロ原子を場合により含んでもよい、カルボキシル基(-COOH)で
 置換された5または6員飽和環を形成する。

【0054】

本発明の他の態様は、a)その薬学上許容可能な塩、b)有効量の前記化合物またはそ
 の薬学上許容可能な塩を含む医薬組成物、c)アルツハイマー病、ハンチントン病および
 パーキンソン病などの神経疾患；アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患；喘息などの
 呼吸器系疾患；前立腺癌などの腫瘍性疾患；急性腎不全などの腎疾患；関節リウマチなど
 の自己免疫疾患；またはクローン病、大腸炎もしくは過敏性腸症候群もしくは疾患などの
 消化管系の疾患；または緑内障、ドライアイ症候群もしくはブドウ膜炎などの眼の病態な
 ど、アデノシンA₃受容体の調節により改善し得る疾患を処置するための薬剤の製造にお
 ける前記化合物の使用、d)アルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病な
 どの神経疾患；アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患；喘息などの呼吸器系疾患；前
 立腺癌などの腫瘍性疾患；急性腎不全などの腎疾患；関節リウマチなどの自己免疫疾患；
 またはクローン病、大腸炎もしくは過敏性腸症候群もしくは疾患などの消化管系の疾患；
 または緑内障、ドライアイ症候群もしくはブドウ膜炎などの眼の病態など、アデノシンA
 3受容体の調節により改善し得る疾患を処置するための方法であって、処置を必要とする
 対象に本発明の化合物を投与することを含む方法、ならびにe)本発明による式(I)の
 化合物と他の治療薬とを含む組合せであり、前記治療薬は、アルツハイマー病、ハンチン
 トン病およびパーキンソン病などの神経疾患；アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患
 ；喘息などの呼吸器系疾患；前立腺癌などの腫瘍性疾患；急性腎不全などの腎疾患；関
 節リウマチなどの自己免疫疾患；またはクローン病、大腸炎もしくは過敏性腸症候群もしく
 は疾患などの消化管系の疾患；または緑内障、ドライアイ症候群もしくはブドウ膜炎など
 の眼の病態を処置するための薬剤から選択される。

【0055】

本明細書で使用する場合、用語C₁-C₆アルキル基は、1~6個の炭素原子を有し、
 場合により置換されていてもよい、直鎖または分岐(C_nH_{2n+1})炭化水素基を表す
 ために使用される。本発明の1つの実施形態では、アルキル基は好ましくは1~4個の炭
 素原子を含む。

【0056】

例として次の基、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよび
 terc-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、イソペンチル
 、1-エチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、n-ヘ
 キシル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメ
 チルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチ
 ル、2-メチルペンチルおよびイソ-ヘキシルを含む。

【0057】

本明細書で使用する場合、用語C₁-C₆アルコキシ基は、1~6個の炭素原子を有し
 、場合により置換されていてもよい、直鎖または分岐の、酸素原子と結合したC₁-C₆
 アルキル基を含有する基(C₂H_{2n+1}-O-)を表すために使用される。本発明の1
 つの実施形態では、アルコキシ基は好ましくは1~4個の炭素原子を含む。

【0058】

好ましいアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、
 n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメ
 トキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシまたは2-ヒドロキシプロポキシ
 が含まれる。

【0059】

本明細書で使用する場合、用語アルキルチオ基は、Sと、1~6個の炭素原子を有する
 、直鎖または分岐の、場合により置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基とを含有す

10

20

30

40

50

る基を含む。本発明の1つの実施形態では、アルキル基は好ましくは1～4個の炭素原子を含む。

【0060】

好ましいアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオおよびtert-ブチルチオ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、ヒドロキシメチルチオ、2-ヒドロキシエチルチオまたは2-ヒドロキシプロピルチオが含まれる。

【0061】

本明細書で使用する場合、用語C₂-C₆アルコキシアルキル基には、少なくとも1個の酸素原子が挿入されたアルキル鎖を含む基が含まれる。炭素原子の数は、その基中に存在する炭素原子の総数を示す。総ての構造異性体が含まれる。

10

【0062】

本明細書で使用する場合、用語カルボニルは、C=Oを意味する。

【0063】

本明細書で使用する場合、用語アルコキシカルボニル基は、従前に定義されたC₂-C₆アルコキシ基とカルボニル基を含有する基を表すために使用される。

【0064】

本明細書で使用する場合、用語C₃-C₁₂シクロアルキル基は、3～12個の炭素原子を含有し、場合により置換されていてもよい、炭化水素飽和環(C_nH_{2n-1})を表すために使用される。本発明の1つの実施形態では、アルキル基は好ましくは3～8個の炭素原子を含む。

20

【0065】

場合により置換されていてもよい好ましいシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。シクロアルキル基が2個以上の置換基を有する場合、それらは同じであっても異なってもよい。

【0066】

本明細書で使用する場合、用語アリール基は、場合により置換されていてもよいC₅-C₆アリーラジカル、例えば、フェニルを表すために使用される。アリール基が2個以上の置換基を有する場合、それらは同じであっても異なってもよい。

30

【0067】

本明細書で使用する場合、用語ヘテロアリール基は、O、SおよびNから選択されるヘテロ原子を有する5または6員環を表すために使用される。本発明におけるヘテロアリール基は場合により置換されていてもよい。本発明の1つの実施形態では、好ましいヘテロアリール基はチエニルおよびピリジルである。ヘテロアリール基が2個以上の置換基を有する場合、それらは同じであっても異なってもよい。

【0068】

場合により置換されていてもよい他の好ましいヘテロアリール基には、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、1,3-チアゾリル、チアジアゾリルおよびピラゾリルが含まれる。

40

【0069】

本明細書で使用する場合、用語ハロゲン原子は、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素原子、一般には、フッ素、塩素または臭素原子、より好ましくは、塩素またはフッ素原子が含まれる。接頭辞として使用される場合の用語ハロも同じ意味を有する。

【0070】

本明細書で使用する場合、本発明の一般構造に存在する原子、基、鎖または環のいくつかは、「場合により置換されていてもよい」。これは、これらの原子、基、鎖または環は置換されていなくても、または任意の位置で1以上、例えば、1、2、3または4個の置換基で置換され、それにより、非置換原子、基、鎖または環に結合している水素原子が化

50

学的に許容可能な原子、基、鎖または環に置き換えられてもよいことを意味する。2個以上の置換基が存在する場合、各置換基は同じであっても異なってもよい。

【0071】

本明細書で使用する場合、薬学上許容可能な塩という用語は、薬学上許容可能な酸または塩基との塩を包含する。薬学上許容可能な酸には、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸などの無機酸、ならびにクエン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸などの有機酸が含まれる。薬学上許容可能な塩基には、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウムおよびアルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）水酸化物および有機塩基、例えば、アルキルアミン、アリールアルキルアミンおよび複素環式アミンが含まれる。

10

【0072】

本発明による他の好ましい塩は、第四級アンモニウム化合物（1当量の陰イオン（X⁻）とN原子の正電荷）である。X⁻は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸、硝酸、リン酸などの種々の無機酸の陰イオン、または酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸などの有機酸の陰イオンであってもよい。X⁻は好ましくは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸、硝酸、酢酸、マレイン酸、シュウ酸、コハク酸またはトリフルオロ酢酸から選択される陰イオンである。より好ましくは、X⁻は、塩化物、臭化物、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホネートである。

20

【0073】

本発明の1つの実施形態によれば、式(I)の化合物において、R³は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。より好ましい実施形態では、R³は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、またはC₁-C₆アルコキシ基で場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。さらにより好ましい実施形態では、R¹は、ハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニル基およびチエニル基からなる群から選択される。より好ましい実施形態では、R¹は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニル基およびチエニル基、からなる群から選択される。

30

【0074】

本発明の1つの実施形態によれば、式(I)の化合物において、R⁴は、ヒドロキシ基を表す。さらにより好ましい実施形態では、R¹は、ハロゲン原子、特に1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニル基およびチエニル基からなる群から選択され、R³は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、またはハロゲン原子、特に1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。より好ましい実施形態では、R³は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1個のC₁-C₆アルコキシ基で場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。

40

【0075】

本発明の他の実施形態によれば、式(I)の化合物において、R¹は、ハロゲン原子、特に1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択される。より好ましい実施形態では、R¹は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択され、R⁴はヒドロキシ基を表し、かつ、R²はハロゲン原子を表す。

【0076】

本発明の他の実施形態によれば、式(I)の化合物において、R¹は、ハロゲン原子、特に1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択され、R⁴はヒドロキシ基を表し、かつ、R²はシアノ基

50

を表す。

【0077】

本発明の他の実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^1 は、ハロゲン原子、特に、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択され、かつ、 R^4 は、従前に定義された通り、 $[-N(R^5)(R^6)]$ からなる群から選択される。より好ましい実施形態では、式(I)の化合物において、 R^1 は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択され、かつ、 R^4 は、 $[-N(R^5)(R^6)]$ からなる群から選択され、 R^5 および R^6 は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、NまたはOから選択されるヘテロ原子場合により含んでいてもよい5または6員飽和環を形成し、カルボキシル基($-COOH$)により置換されている。

10

【0078】

本発明の1つの実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^4 は、ヒドロキシ基を表し、 R^3 は、ハロゲン原子、特に、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^1 は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルまたはチエニル基を表す。

【0079】

本発明の1つの実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^3 は、ハロゲン原子で、または1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。より好ましい実施形態では、 R^3 は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1個の C_1-C_6 アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。

20

【0080】

本発明の1つの実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^1 は、ハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択される。より好ましい実施形態では、 R^1 は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニルおよびチエニル基からなる群から選択される。

【0081】

本発明の実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^4 は、従前に定義された $[-N(R^5)(R^6)]$ からなる群から選択される。

30

【0082】

本発明の実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^4 は、 $[-N(R^5)(R^6)]$ からなる群から選択され、ここで、 R^5 および R^6 は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、酸素および窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を場合により含んでいてもよい5または6員飽和環を形成し、それはカルボキシル基($-COOH$)により置換されている。

【0083】

本発明の好ましい実施形態によれば、式(I)の化合物において、 R^1 は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^2 は、シアノ基およびハロゲン原子からなる群から選択され、 R^3 は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基で場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、かつ、 R^4 は、ヒドロキシ基を表し、より好ましくは、 R^3 は、メトキシ基で場合により置換されていてもよいフェニル基を表す。

40

【0084】

本発明の好ましい実施形態によれば、(I)の化合物において、 R^1 は、1、2または3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよいチエニル基を表し、 R^2 は、シアノ基およびハロゲン原子からなる群から選択され、 R^3 は、1、2もしくは3個のハロゲン原子で、または1、2もしくは3個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい

50

C₁ - C₆ アルコキシ基で、場合により置換されていてもよいフェニル基を表し、かつ、R⁴ は、ヒドロキシ基を表し；より好ましくは、R³ は、メトキシ基で置換されたフェニル基を表す。

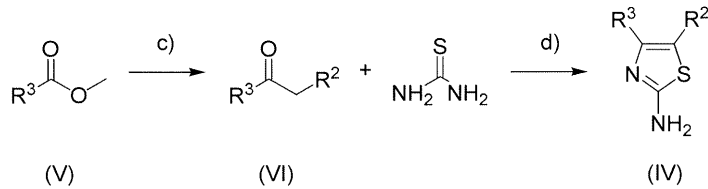
【0085】

本発明の特定の化合物としては、

- 3 - [5 - シアノ - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 4 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 4 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸 10
- 3 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸
- 6 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) ピリジン - 2 - カルボン酸
- 3 - (5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸
- 2 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 6 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] ピリジン - 2 - カルボン酸 20
- 3 - { 5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イルカルバモイル } 安息香酸
- 5 - { 5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イルカルバモイル } チオフェン - 2 - カルボン酸
- 3 - [5 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - [5 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] チオフェン - 2 - カルボン酸 30
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 3 - [5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 3 - [5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 3 - [5 - シアノ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸 40
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (3 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
- 5 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 50

-) チオフェン - 2 - カルボン酸
 5 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 5 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 5 - ((5' - シアノ - [2 , 4' - ビチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 3 - ((5' - シアノ - [2 , 4' - ビチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) 安息香酸
 4 - ((5' - シアノ - [2 , 4' - ビチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) 安息香酸
 4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 3 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 3 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 4 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 3 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 4 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 5 - ((5 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 3 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 5 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 3 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 5 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 5 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 3 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 3 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸
 5 - (5 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸
 5 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
 1 - (3 - { [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル] カルバモイル } ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
 1 - { 4 - [(5 - シアノ - 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸
 1 - { 3 - [(5 - シアノ - 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸
 1 - (5 - ((5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
 1 - (4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化4】



【0093】

試薬および条件：R² = シアノである場合、c) アセトニトリル (ACN)、NaH、ジメチルスルホキシド (DMSO)、室温、d) ヨード、ピリジン、40 ~ 100。

10

【0094】

R² がシアノ基を表す場合、式 (IV) の 2 - アミノ - 1, 3 - チアゾールの対応する誘導体は、同様に、スキーム 2 に示されるように、溶媒としてピリジンを用い、40 ~ 100 の間の温度で、市販のアリールまたは式 (VI) のヘテロアリールシアノケトンとヨウ素およびチオ尿素との反応により得ることができる。

【0095】

式 (VI) の化合物が市販されていない場合、それらの化合物は、スキーム 2 に示されるように、溶媒としてテトラヒドロフラン (THF) またはジメチルスルホキシド (DMSO) 中、水素化ナトリウムのような塩基の存在下、式 (V) の相当するエステルとアセトニトリルを反応させることにより合成することができる。

20

【0096】

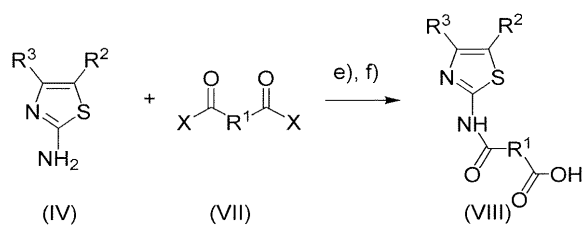
この方法を用い、以下の中間体を合成した：3 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパニトリル、3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパノニトリル、3 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパニトリル、3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパノニトリル、4 - (2 - シアノアセチル) ベンゾニトリルおよび 3 - (2 - シアノアセチル) ベンゾニトリル、なお、これらは対応するチアゾールの形成において、スキーム 2 に従う「ワンポット」反応様式 (一反応槽) で、それ以上精製せずに使用した。

【0097】

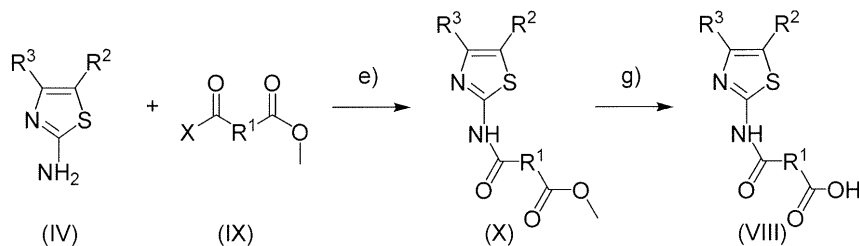
スキーム 3

30

【化5】



【化6】



40

【0098】

試薬および条件：e) X = Cl である場合、トリエチルアミン (TEA)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、アセトニトリル (ACN)、室温；X = OH である場合、1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -、3 - オキシド、ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、エチルジイ

50

ソプロピルアミン (DIPEA)、ジメチルホルムアミド (DMF) 125 ; f) ま
ず、NaOHを用いて溶解させ、次に、HClで沈澱させる ; g) 1M NaOH、TH
F/H₂O、室温、次いで、HClで沈澱させる。

【0099】

一般式 (IV) の誘導体 2 - アミノチアゾールは、室温で、ジクロロメタン (DCM)
、テトラヒドロフラン (THF)、DMF、DMSOまたはACNなどの溶媒中、触媒(c
atalyzator)としてのピリジンまたはトリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジン (D
MAP) などの塩基の存在下、ジカルボニルジクロリド (X = Cl) などの式 (VII
I) の活性化ジカルボン酸誘導体 XOCR¹OXの反応によりアシルし、本発明の主題およ
び式 (I) の化合物の特定の場合である式 (VII I) のカルボン酸を直接得ることが
10

【0100】

別法は、アシル化剤としてのエチルまたはメチル (クロロカルボニル) - R¹ - カルボ
ン酸誘導体 (XOCR¹COMe) (IX) の使用、その後の、得られた対応するエチル
またはメチルエステル (X) の加水分解からなり、この場合にも、本発明の主題である式
(VII I) のカルボン酸が得られる。

【0101】

さらに、式 (IV) の誘導体はまた、1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピ
リジニウム、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -、3 - オキシド、ヘキサフルオ
ロホスフェート (HATU) としてのアミドカップリング試薬 (amid couplig reagent) の
20 存在下、市販のジカルボン酸 (X = OH) を用いてアシル化し、本発明による式 (I) の
化合物の特定の場合である式 (VII I) の化合物を得ることもできる。

【0102】

式 (VII I) の化合物の合成に必要な式 (VII I) の酸塩化物は、文献 (Burdett, KA
, Synthesis, 1991, 441-42) に十分に記載されている合成方法を用い、対応するジカル
ボン酸から容易に合成することができる。

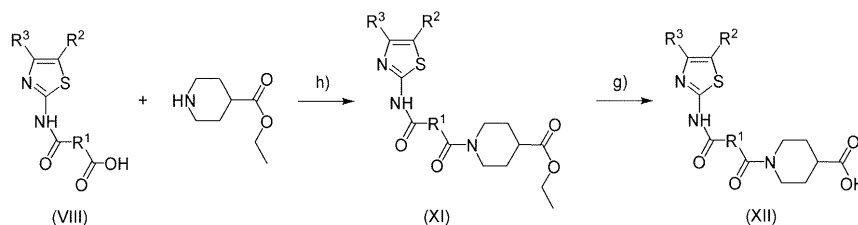
【0103】

式 (VII I) の酸誘導体を、HATUの存在下で、相当するアミンまたはイソニペコ
チン酸エチルもしくはメチルなどの市販のアミノエステルと反応させて、式 (XI) のア
ミドまたはアミドエステルを得ることができる。これらの化合物をスキーム 4 に示される
30 ように、水酸化ナトリウムで加水分解し、本発明による式 (I) の化合物の特定の場合で
ある式 (XI I) のカルボン酸を得ることができる。

【0104】

スキーム 4

【化 7】



【0105】

試薬および条件 : h) HATU、DIPEA、DMF ; g) 1M NaOH、THF /
H₂O、室温、次いで、HClでの沈澱。

【0106】

薬理活性

アデノシン受容体サブタイプ競合放射性リガンド結合アッセイ

アデノシン受容体を有するヒト組換え膜を Receptor Biology, Inc
(USA) から購入した。

10

20

30

40

50

【0107】

競合アッセイは、CHO細胞にトランスフェクトされたヒトA₃受容体由来の膜、[³H]-NECA、バッファー(20mM HEPES(pH7.4)、100mM NaCl、10mM MgCl₂、2単位/mlのアデノシンデアミナーゼ)、および標識リガンドを、総容量0.2mlで25℃にて60分間インキュベートすることにより行った。R-PIAを用いて、非特異的結合を決定した。それをBrandelセルハーベスターにてSchleicher & Schuell GF/52(0.5%ポリエチレンイミンに予め浸したもの)でろ過した。結合していない放射性リガンドを3×250μlの20mM HEPES(pH7.4)、100mM NaCl、10mM MgCl₂で除去した。

10

【0108】

表1に、いくつかの実施例について得られたアデノシンA₃受容体に対する結合定数を示す。

【0109】

【表 2】

表 1

実施例	化合物	アデノシン A ₁ 受容体に対する 結合 (Ki nM)	アデノシン A ₃ 受容体に対する 結合 (Ki nM)
実施例 6	3-(5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)安息香酸	> 1000	10
実施例 8	5-(5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	> 1000	23
実施例 13	5-(5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	131	66
実施例 15	5-(5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	> 500	99
実施例 22	5-(5-シアノ-4-フェニルチアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	87	66
実施例 25	5-((5-シアノ-4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	ND	36
実施例 26	5-((4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-シアノチアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	ND	12
実施例 37	3-(5-シアノ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)チアゾール-2-イルカルバモイル)安息香酸	> 1000	99
実施例 38	5-(5-クロロ-4-フェニルチアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	34	21
実施例 41	5-(5-フルオロ-4-フェニルチアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	64	10
実施例 44	5-(5-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルカルバモイル)チオフェン-2-カルボン酸	> 1000	24
実施例 46	1-{3-[(5-シアノ-4-フェニルチアゾール-2-イル)カルバモイル]ベンゾイル}ピペリジン-4-カルボン酸	73	27

ND: 決定されず

【0110】

上記の結果から、本発明により特許請求される式 (I) の化合物はアデノシン A₃ 受容体の強力な調節剤であると結論づけることができる。

【0111】

本発明の別の態様は、A₃ アデノシン受容体 (A₃ receptors adenosine) を調節すること

10

20

30

40

50

により改善し得る病状または疾患を処置するための薬剤の製造のための本発明による式 (I) の化合物の使用に取り組むものである。

【 0 1 1 2 】

本発明の化合物は、アデノシン A₃ 受容体の調節剤での処置により改善されることが知られる疾患の治療または予防に有用である。このような疾患は、例えば、緑内障、ドライアイ症候群またはブドウ膜炎などの眼科疾患；アルツハイマー病などの神経疾患；アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患；喘息などの呼吸器系疾患；急性腎不全などの腎疾患；前立腺癌などの腫瘍性疾患；関節リウマチなどの自己免疫疾患；または過敏性腸症候群などの消化管系の疾患である。

【 0 1 1 3 】

したがって、本発明の化合物、その薬学上許容可能な塩ならびに前記化合物および/またはその塩を含む医薬組成物は、そのような処置を必要とする対象に有効量の本発明で特許請求される式 (I) の 2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾールの誘導体またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含む、ヒト身体の障害の処置のための方法において使用可能である。

【 0 1 1 4 】

本発明はまた、有効成分として、少なくとも本発明による式 (I) の 2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール誘導体またはその薬学上許容可能な塩を、薬学上許容可能な担体または希釈剤とともに含む医薬組成物も提供する。有効成分は、処方物の性質に応じて組成物の 0 . 0 0 1 ~ 9 9 重量%、好ましくは 0 . 0 1 ~ 9 0 重量%の組成物を含み得、適用前にさらなる希釈が行われる。好ましくは、本組成物は、経口、局所、鼻腔、直腸、経皮または注射投与に好適な形態で調製される。

【 0 1 1 5 】

本発明の組成物を形成するために有効化合物、またはそのような化合物の塩と混合される薬学上許容可能な賦形剤はそれ自体周知であり、使用される実際の賦形剤は、とりわけ組成物を投与する、意図する方法によって異なる。

【 0 1 1 6 】

本発明の組成物は、好ましくは注射および経口投与に適合される。この場合、経口投与用組成物は、錠剤、持続的作用錠剤、舌下錠、カプセル剤、吸入エアゾール、吸入溶液、ドライパウダー吸入、または液体製剤、例えば、混合物、エリキシル剤、シロップ剤または懸濁液の液体を採ってもよく、総て、本発明の化合物を含有し、このような製剤は、当技術分野で公知の方法により調製され得る。

【 0 1 1 7 】

本組成物の調製に使用可能な希釈剤には、所望により、着色剤または香味剤とともに、有効成分と適合する液体および固体希釈剤が含まれる。錠剤またはカプセル剤は、好都合には 2 ~ 5 0 0 m g の間の有効成分または当量のその塩を含有し得る。

【 0 1 1 8 】

経口使用に適合された液体組成物は、溶液または懸濁液の形態であり得る。溶液は、例えば、シロップを形成するためのスクロースを伴う有効化合物の可溶性塩またはその他の誘導体の水溶液であってもよい。懸濁液は、本発明の不溶性有効化合物またはその薬学上許容可能な塩を水および懸濁化剤または香味剤とともに含んでもよい。

【 0 1 1 9 】

非経口注射の組成物は、凍結乾燥されていてもされていなくてもよく、発熱物質不含水性媒体またはその他の適当な非経口注射液に溶解され得る可溶性塩から調製され得る。

【 0 1 2 0 】

有効用量は通常、1日当たり 2 ~ 2 0 0 0 m g の有効成分の範囲である。1日用量は、1日当たり 1 回以上の処置、好ましくは 1 ~ 4 回の処置で投与され得る。

【 0 1 2 1 】

本発明の別の態様は、従前に規定された通りの式 (I) の化合物と、例えば、アルツハイマー病などの中枢神経系の疾患、アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患、喘息など

10

20

30

40

50

の呼吸器系疾患、急性腎不全などの腎疾患、前立腺癌(protate cancer)などの腫瘍性疾患、関節リウマチなどの自己免疫疾患または過敏性腸症候群などの消化管系の疾患を治療するために認知されている他の薬物とを含む組合せ製品に取り組む。

【0122】

本発明の別の態様は、従前に定義された通りの式(I)の化合物と他の薬物とを含む組合せ製品に取り組む、他の薬剤は喘息、前立腺癌、関節リウマチ、急性腎不全および過敏性腸症候群および緑内障から選択される疾患の治療のための、モンテルカスト、ピカルタミド、フルタミド、トファシチニブ、ならびにヒドロクロロチアジドおよびルピプロストンから選択される利尿薬からなる群から選択される。

【0123】

本発明を以下の実施例によりさらに説明する。以下は例として示されるものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0124】

本明細書で使用するための本発明の化合物および中間体の合成を、中間体の製法を含め、以下の実施例(1~52)により説明し、それらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【0125】

概要：試薬、溶媒および出発材料は、商業的供給者から購入した。濃縮は、ピュッチ回転蒸発装置を用いた真空下での蒸発を意味する。反応生成物を、必要であれば、示された溶媒系を用いるシリカゲル(40~63 μm)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。分光分析データをVarian Gemini 300分光計で記録した。融点をピュッチ535装置で記録した。HPLC-MSは、Gilsonピストンポンプ321、Gilson 864バキュームデガスター、Gilson 189インジェクションモジュール、1/1000スプリッター、Gilson 307メークアップポンプ、Gilson 170ダイオードアレイデテクター、およびThermoquest Fennigan aQaデテクターを備えたGilson装置で行った。

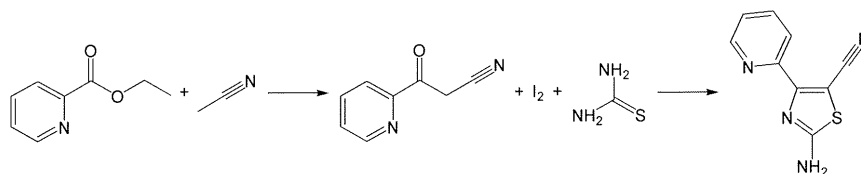
【0126】

酸塩化物の合成のための一般法

式(VII)の酸塩化物を、対応する市販のカルボン酸から文献(Burdett, K.A., *Synthesis*, 1991, 441-42)に記載の合成方法を用いて合成する。

【0127】

中間体1：2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボニトリル
【化8】



【0128】

10 mlのTHF中、0.95 ml(18.02 mmol)のアセトニトリルの溶液に、鉱油(60%)中の水素化ナトリウムの懸濁液(0.81 g、16.52 mmol)を加え、15分間攪拌した。この懸濁液に、5 mlのTHF中、ピコリン酸エチルの2.27 g(15.02 mmol)の溶液をゆっくり滴下する。約10分の攪拌後、白色沈澱が形成される。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、30 mlのピリジン、2.28 g(30 mmol)のチオ尿素および3.81 g(15 mmol)のヨウ素を加え、混合物を90で6時間攪拌した。次に、反応物を室温にし、冷水に注ぐ。生じた沈澱をろ過し、冷水で数回洗浄し、乾燥させる。1.85 g(61%)の黒色固体が得られる。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 7.46 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.66 (d, 1H)

10

20

30

40

50

【 0 1 2 9 】

中間体 2 ~ 8 は、中間体 1 に関して記載した手順を使用し、対応するエステル：6 - メチル - 2 - ピリジンカルボキシレート、ニコチン酸メチル、2 - メトキシピリジン - 5 - カルボン酸メチル、4 - シアノ安息香酸メチル、3 - シアノ安息香酸メチル、4 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸メチル、およびチアゾール - 2 - カルボン酸メチルを用いて、それぞれ中間体：3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパノニトリル、3 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル)プロパノニトリル、3 - (6 - メトキシ - 3 - イル) - 3 - オキソプロパノニトリル、4 - (2 - シアノアセチル)ベンゾニトリル、3 - (2 - シアノアセチル)ベンゾニトリル、3 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパノニトリルおよび3 - オキソ - 3 - (チアゾール - 2 - イル)プロ

10

パンニトリルを経て合成し、最終的に対応するチアゾールを得た。

【 0 1 3 0 】

中間体 2 : 2 - アミノ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 2.51 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (d, 2H)

【 0 1 3 1 】

中間体 3 : 2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.67 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H)

20

HPLC - MS: Rt 2.249 m/z 203.0 (MH⁺)

【 0 1 3 2 】

中間体 4 : 2 - アミノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.91 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.71 (d, 1H)

HPLC - MS: Rt 2.949 m/z 233.0 (MH⁺)

【 0 1 3 3 】

中間体 5 : 2 - アミノ - 4 - (4 - シアノフェニル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.99 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.33 (s, 2H)

30

HPLC - MS: Rt 3.077 m/z 227.0 (MH⁺)

【 0 1 3 4 】

中間体 6 : 2 - アミノ - 4 - (3 - シアノフェニル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.76 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.34 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.169 m/z 227.0 (MH⁺)

【 0 1 3 5 】

中間体 7 : 2 - アミノ - 4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 8.36 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H)

40

HPLC - MS: Rt 3.639, m/z 241.9 (M⁺)

【 0 1 3 6 】

中間体 8 : 2' - アミノ - [2, 4' - ビチアゾール] - 5' - カルボニトリル

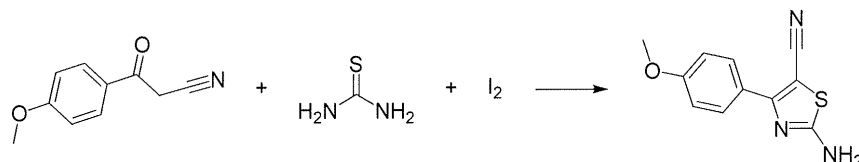
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 8.39 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H)

HPLC - MS: Rt 3.639, m/z 241.9 (M⁺)

【 0 1 3 7 】

中間体 9 : 2 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル)チアゾール - 5 - カルボニトリル

【化9】



5.07 g (28.94 mmol) の 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパノニトリルをピリジン (30 ml) に溶かし、3.08 g (40.5 mmol) のチオ尿素および 7.35 g (28.94 mmol) のヨウ素を加えた。この溶液を 90 で 6 時間加熱した。次に、この溶液を室温に冷却し、氷水 (500 ml) に注いだ。得られた 10 固体をろ過し、水で数回洗浄し、5.11 g (76.35%) の淡褐色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (d, 2H)

【0138】

以下の中間体を、対応するオキソニトリルを用い、中間体 9 に関して記載した手順を用いて合成した。

【0139】

中間体 10 : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.18 (s, 2H) 20

【0140】

中間体 11 : 2 - アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 7.47 (t, 1H), 7.55 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.39 (d, 2H)

【0141】

中間体 12 : 2 - アミノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 7.54 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.29 (s, 2H)

【0142】

中間体 13 : 2 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 7.36 (t, 2H), 7.97 (dd, 2H), 8.25 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.316 m/z 220.0 (MH^+)

【0143】

中間体 14 : 2 - アミノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 7.34 (td, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 8.28 (s, 2H)

HPLC-MS: Rt 3.373 m/z 220.0 (MH^+) 40

【0144】

中間体 15 : 2 - アミノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 7.32 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.26 (s, 2H)

HPLC-MS: Rt 2.950 m/z 219.4 (MH^+)

【0145】

中間体 16 : 2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 7.83 (d, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.74 (d, 2H)

【0146】

中間体 17 : 2 - アミノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.80 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.26 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt3.530, m/z 232.0 (MH⁺)

【 0 1 4 7 】

中間体 18 : 2 - アミノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 8.22 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H)

HPLC - MS: Rt2.615, m/z 192.0 (MH⁺)

【 0 1 4 8 】

中間体 19 : 2 - アミノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

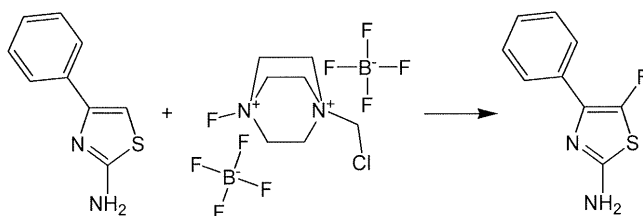
^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.21 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 8.31 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt3.141, m/z 208.0 (MH⁺)

【 0 1 4 9 】

中間体 20 : 5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - アミン

【 化 1 0 】



1.1 g (3.12 mmol) の Selectfluor (登録商標) を、氷浴中で冷却した 10 ml のアセトニトリル中、4 - フェニルチアゾール - 2 - アミン (0.5 g、2.83 mmol) に溶かし、この温度で 15 分間攪拌した後、室温に冷却し、12 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、溶液を、酢酸エチル / シクロヘキサンの混合物を用い、シリカゲルでろ過した。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 6.97 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.70 (t, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.568 m/z 195.0 (MH⁺)

【 0 1 5 0 】

中間体 21 : 5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - アミン

1.5 ml の DMF 中、0.5 g (2.83 mmol) の 4 - フェニルチアゾール - 2 - アミンに、N - クロロスクシンイミドの 0.378 g (2.83 mmol) を加えた。この反応混合物を 12 時間攪拌した後、ブラインに注いだ。生じた沈澱をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥させ、所望の化合物を得た。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.32 (dd, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.81 (m, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.768 m/z 211.0 (MH⁺)

【 0 1 5 1 】

以下の中間体を、中間体 21 に関して記載した手順を、N - クロロ - または N - ブロモスクシンイミドおよび対応するチアゾールとともに用いて合成した。

【 0 1 5 2 】

中間体 22 : 5 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - アミン

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.78 (s, 3H), 6.98 (d, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.77 (d, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.776 m/z 241.0 (MH⁺)

【 0 1 5 3 】

中間体 2 3 : 5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - アミン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.30 (s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.80 (m, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.781 m/z 254.9 (M^+)

【 0 1 5 4 】

中間体 2 4 : 5 - ブロモ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - アミン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.78 (s, 3H), 6.98 (d, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.76 (d, 2H)

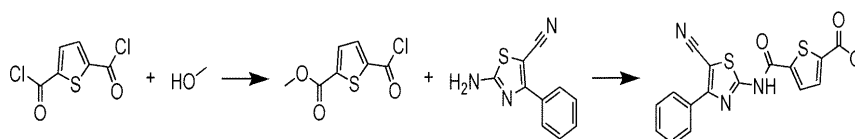
HPLC - MS: Rt 3.78 m/z 286.1 (MH^+)

10

【 0 1 5 5 】

中間体 2 5 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

【 化 1 1 】



【 0 1 5 6 】

13.5 g (64.6 mmol) のチオフェン - 2 , 5 - ジカルボニルジクロリドを乾燥アセトニトリル (ACN) (250 mL) に溶かし、この溶液を氷水浴中で冷却した。次に、2.62 mL (64.6 mmol) の乾燥メタノールおよび 20.8 mL (149.07 mmol) のトリエチルアミンを加えた。得られた懸濁液を室温に戻し、この温度で 1 時間撹拌した。得られた塩化アシルをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

20

【 0 1 5 7 】

10 g (49.69 mmol) の 2 - アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボニトリル、10 mg の DMA P および追加の 20 mL の ACN を上記塩化アシルの懸濁液に加えた。この反応混合物を 2 時間 40 で撹拌した。TLC により出発材料の完全な消費を追跡した。塩化トリエチルアミンをろ過によって除去し、得られた溶液を冷却 NaHCO_3 溶液 (1.5 L) に注いだ。得られた固体をろ過し、水で、さらに 60 の湯で 2 回洗浄した。褐色固体を 500 mL の ACN に再懸濁させ、再び NaHCO_3 溶液 (1.5 L) に注いだ。沈澱をろ過し、室温にて水で洗浄し、さらに 60 の湯で 2 回洗浄し、乾燥させた。得られた褐色固体を冷ジエチルエーテルで軽く洗浄して所望の化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.86 (s, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 13.89 (s, 1H)

【 0 1 5 8 】

以下の中間体を、中間体 2 5 に関して記載した手順を用い、対応する (クロロカルボニル) - R^1 - カルボン酸エチルまたはメチル誘導体および 2 - アミノチアゾールを用いて合成した。

40

【 0 1 5 9 】

中間体 2 6 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.86 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H), 13.84 (s, 1H)

【 0 1 6 0 】

中間体 2 7 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.87 (s, 3H), 6.75 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.96 (s, 1H)。

50

【 0 1 6 1 】

中間体 28 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.87 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 13.94 (s, 1H)

【 0 1 6 2 】

中間体 29 : 5 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.87 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 13.97 (s, 1H)

10

【 0 1 6 3 】

中間体 30 : 5 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ピチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.87 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 14.02 (s, 1H)

【 0 1 6 4 】

中間体 31 : 3 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ピチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.92 (s, 3H), 7.74 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 13.94 (s, 1H)

20

【 0 1 6 5 】

中間体 32 : 4 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ピチアゾール] - 2' - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.90 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 8.12 (dd, 3H), 8.26 (d, 2H), 13.89 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt3.263, m/z 371.0 (MH⁺).

【 0 1 6 6 】

中間体 33 : 4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.90 (s, 3H), 7.29 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 13.80 (s, 1H)

30

HPLC - MS: Rt3.767, m/z 371.0 (MH⁺)

【 0 1 6 7 】

中間体 34 : 3 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.92 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.73 (t, 1H), 13.83 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt3.867, m/z 370.0 (MH⁺)

40

【 0 1 6 8 】

中間体 35 : 3 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.92 (s, 3H), 6.76 (dd 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 1H), 8.37 - 8.42 (m, 1H), 8.73 (t, 1H), 13.87 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt3.515, m/z 354.0 (MH⁺)

【 0 1 6 9 】

中間体 36 : 4 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =4.00 (s, 3H) 7.24 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.26 (d, 2H)

HPLC - MS: Rt3.435, m/z 354.0 (MH⁺)

【 0 1 7 0 】

中間体 3 7 : 3 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.91 (s, 3H), 7.72 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.84 (s, 1H)

【 0 1 7 1 】

中間体 3 8 : 4 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸メチル

10

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.89 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 13.80 (s, 1H)

【 0 1 7 2 】

中間体 3 9 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H)

【 0 1 7 3 】

中間体 4 0 : 3 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸メチル

20

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 13.78 (s, 1H)

【 0 1 7 4 】

中間体 4 1 : 5 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.87 (s, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 13.35 (s, 1H)

【 0 1 7 5 】

30

中間体 4 2 : 3 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.91 (d, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.72 (dt, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.06 (s, 1H)

【 0 1 7 6 】

中間体 4 3 : 5 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.87 (s, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.88 (dd, 3H), 8.23 (d, 1H), 13.41 (s, 1H)

【 0 1 7 7 】

40

中間体 4 4 : 5 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.86 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (t, 3H), 7.85 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.15 (s, 1H)

【 0 1 7 8 】

中間体 4 5 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.84 (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.19 (s, 1H)

【 0 1 7 9 】

50

中間体 4 6 : 3 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.92 (s, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 12.91 (s, 1H)

【 0 1 8 0 】

中間体 4 7 : 3 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =7.38 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.70 (t, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)

【 0 1 8 1 】

中間体 4 8 : 5 - (5 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

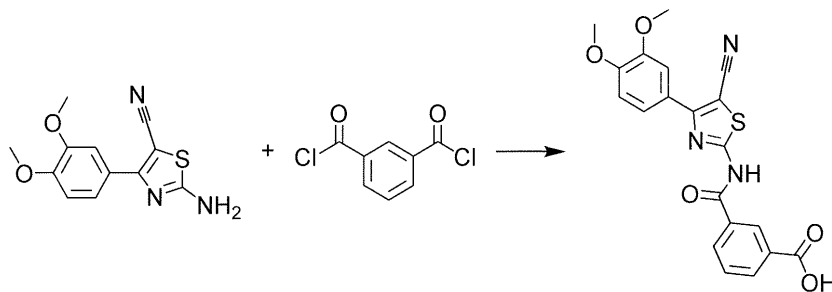
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): =3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.85 (dd, 3H), 8.13 (d, 1H), 13.39 (s, 1H)

【 0 1 8 2 】

実施例

実施例 1 : 3 - [5 - シアノ - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

【 化 1 2 】



【 0 1 8 3 】

THF (4 ml) 中、0.20 g (0.77 mmol) の 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル (中間体 1 0) の溶液に、0.2 ml のピリジンを加えた後、0.19 g (0.92 mmol) の二塩化イソフタロイルをゆっくり添加した。この反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。次に、2 ml の水を加え、反応物を室温でさらに 1 時間攪拌した。次に、5 ml の NaOH (1 M) 溶液を加えた。その後、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、分液漏斗中、DCM で 3 回洗浄した。4 M HCl 溶液を pH < 3 まで滴下することにより所望の酸を沈澱させた。生じた沈澱をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥させた。0.22 g (71.4%) の目的生成物を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)

【 0 1 8 4 】

以下の例を、実施例 1 に関して記載した手順を用い、各場合で対応する中間体および酸塩化物から出発して合成した。

【 0 1 8 5 】

実施例 2 : 4 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.82 (s, 3H), 7.12 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.07 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 13.71 (s, 1H)

【 0 1 8 6 】

実施例 3 : 4 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香

10

20

30

40

50

酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.58 (m, 3H), 8.05 (m, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 13.76 (s, 1H)

【 0 1 8 7 】

実施例 4 : 3 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.59 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)

【 0 1 8 8 】

実施例 5 : 6 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) ピリジン - 2 - カルボン酸 10

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.59 (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.79 (s, 1H)

【 0 1 8 9 】

実施例 6 : 3 - (5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.85 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.74 (s, 1H)

【 0 1 9 0 】

実施例 7 : 2 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸 20

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.82 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.96 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 13.45 (s, 1H)

【 0 1 9 1 】

実施例 8 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.83 (s, 3H), 7.12 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 13.61 (s, 1H)

【 0 1 9 2 】

実施例 9 : 6 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] ピリジン - 2 - カルボン酸 30

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.85 (s, 3H), 7.14 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)

【 0 1 9 3 】

実施例 10 : 3 - { 5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イルカルバモイル } 安息香酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.59 (d, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.49 (s, 1H)

【 0 1 9 4 】

実施例 11 : 5 - { 5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チアゾール - 2 - イルカルバモイル } チオフェン - 2 - カルボン酸 40

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.58 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 13.60 (s, 1H)

【 0 1 9 5 】

実施例 12 : 3 - [5 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.44 (t, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.09 (dd, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.27 (s, 1H), 13.79 (s, 1H)

【 0 1 9 6 】

実施例 13 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカ 50

ルバモイル)チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.44 (t, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.08 (dd, 2H), 8.30 (d, 1H), 13.81 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.073 m/z 374.1 (MH^+)

【 0 1 9 7 】

実施例 1 4 : 5 - [5 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.42 (s, 1H), 7.77 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 13.88 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 2.577 m/z 374.0 (MH^+)

10

【 0 1 9 8 】

実施例 1 5 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 13.85 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 2.265 m/z 374.0 (MH^+)

【 0 1 9 9 】

実施例 1 6 : 3 - [5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.73 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.83 (d, 2H), 13.26 (s, 1H), 13.90 (s, 1H)

20

【 0 2 0 0 】

実施例 1 7 : 3 - [5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.52 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.77 (s, 1H)

【 0 2 0 1 】

実施例 1 8 : 3 - [5 - シアノ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸

30

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 2.56 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)

【 0 2 0 2 】

実施例 1 9 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.65 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.74 (dd, 1H), 9.19 (d, 1H), 13.94 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 1.836 m/z 357.0 (MH^+)

【 0 2 0 3 】

実施例 2 0 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (3 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

40

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.82 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 13.80 (s, 2H)

【 0 2 0 4 】

実施例 2 1 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (4 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 8.21 (m, 3H), 13.82 (s, 2H)

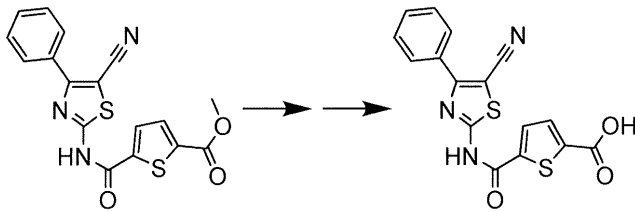
【 0 2 0 5 】

実施例 2 2 : 5 - (5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオ

50

フェン - 2 - カルボン酸

【化 1 3】



底部にコック栓および機械的攪拌機を備えた 50 mL の容器で、0.2 g の対応するメチルエステル（この場合、中間体 25）を 3 mL の THF に懸濁させた。次に、この懸濁液に 5 mL の水酸化ナトリウム（1 M）をゆっくり加えた。得られた暗色の溶液を、TLC が出発材料の消失を示すまで室温で攪拌した。次に、水（15 mL）およびクロロホルム（30 mL）を加え、この二相系を 20 分間攪拌した。その後、相を分離し、水相をクロロホルム（30 mL）およびジクロロメタン（30 mL）で順次洗浄した。水相をろ過して不溶性不純物を除去した。

【0206】

強い機械的攪拌下で、得られた水相（最初の pH は約 1.2）を 4 M 塩酸で酸性化し、pH 3 とした。pH = 6 の際に既に、褐色がかった固体が沈殿し始める。懸濁液を 30 分室温で攪拌し、ろ過した。固体を 50 mL の水で、次いで 60 °C の湯 20 mL でさらに 2 回洗浄し、乾燥させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.59 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 13.88 (s, 1H)

【0207】

以下の例を、実施例 22 に関して記載した手順を用い、各場合で対応する中間体および塩化カルボニルから出発して合成した。

【0208】

実施例 23 : 5 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.93 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.26 (dd, 2H), 8.80 (d, 1H), 13.85 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 2.189 m/z 387.0 (MH⁺)

【0209】

実施例 24 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.94 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 2.083, m/z 346.0 (MH⁺)

【0210】

実施例 25 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.28 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.87 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 2.362, m/z 362.0 (MH⁺)

【0211】

実施例 26 : 5 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.71 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 13.80 (s, 2H)

【0212】

実施例 27 : 5 - ((5' - シアノ - [2, 4' - ピチアゾール] - 2' - イル) カルバ

モイル)チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.81 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.95 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt1.916, m/z 363.0 (MH⁺)

【 0 2 1 3 】

実施例 2 8 : 3 - ((5 ' - シアノ - [2 , 4 ' - ピチアゾール] - 2 ' - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.72 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.91 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt2.129, m/z 357.0 (MH⁺)

10

【 0 2 1 4 】

実施例 2 9 : 4 - ((5 ' - シアノ - [2 , 4 ' - ピチアゾール] - 2 ' - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =8.04 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 13.41 (s, 1H), 13.88 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt2.049, m/z 357.0 (MH⁺)

【 0 2 1 5 】

実施例 3 0 : 4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.29 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 13.44 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)

20

HPLC - MS: Rt2.589, m/z 356.0 (MH⁺)

【 0 2 1 6 】

実施例 3 1 : 3 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.29 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.20 - 8.24 (m, 1H), 8.35 - 8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H), 13.32 (s, 2H), 13.81 (s, 1H)

【 0 2 1 7 】

実施例 3 2 : 3 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21 (dt 1H), 8.34 - 8.39 (m, 1H), 8.71 (t, 1H), 13.35 (s, 1H) 13.84 (s, 1H)

30

【 0 2 1 8 】

実施例 3 3 : 4 - ((5 - シアノ - 4 - (フラン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =6.76 (ddd, 1H), 7.10 (dt, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.12 - 8.05 (2, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 13.64 (m, 2H)

40

【 0 2 1 9 】

実施例 3 4 : 3 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =7.71 (dd, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.83 (s, 1H)

【 0 2 2 0 】

実施例 3 5 : 4 - ((4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - シアノチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =7.74 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 13.40 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)

50

【 0 2 2 1 】

実施例 3 6 : 5 - ((5 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =3.83 (s, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, Hz, 1H), 7.63 (d, Hz, 1H), 7.81 (d, 1H), 13.90 (s, 2H)

【 0 2 2 2 】

実施例 3 7 : 3 - (5 - シアノ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 3.94 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 13.34 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)

10

HPLC - MS: Rt 2.419 m/z 381.0 (MH⁺)

【 0 2 2 3 】

実施例 3 8 : 5 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.43 (m, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 13.38 (s, 1H), 13.64 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt 3.088 m/z 364.9 (M⁺)

【 0 2 2 4 】

実施例 3 9 : 3 - (5 - クロロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.43 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.27 (s, 2H)

HPLC - MS: Rt 3.178 m/z 359.0 (MH⁺)

【 0 2 2 5 】

実施例 4 0 : 5 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =7.44 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 13.40 (s, 1H), 13.64 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt 3.118 m/z 410.9 (MH⁺)

30

【 0 2 2 6 】

実施例 4 1 : 5 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =7.39 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.18 (s, 1H), 13.63 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt 3.012 m/z 349.0 (MH⁺)

【 0 2 2 7 】

実施例 4 2 : 3 - (5 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): =7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.29 (s, 2H)

40

HPLC - MS: Rt 3.221 m/z 405.0 (MH⁺)

【 0 2 2 8 】

実施例 4 3 : 3 - (5 - フルオロ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): = 7.39 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.06 (s, 1H), 13.25 (s, 1H)

HPLC - MS: Rt 3.093 m/z 343.0 (MH⁺)

【 0 2 2 9 】

50

実施例 4 4 : 5 - (5 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル) チオフェン - 2 - カルボン酸

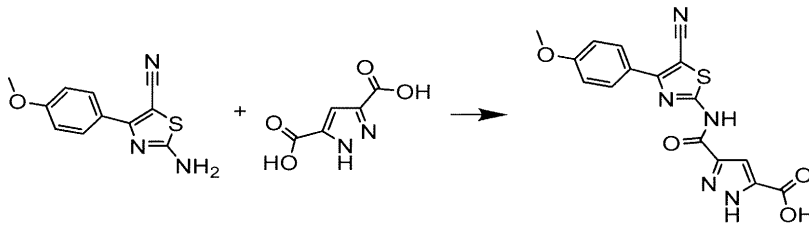
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 3.81 (s, 3H), 7.07 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.33 (s, 1H), 13.65 (s, 1H)。

HPLC - MS: Rt 3.110 m/z 395.0 (MH^+)

【 0 2 3 0 】

実施例 4 5 : 5 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 化 1 4 】



10

【 0 2 3 1 】

0.2 g (0.86 mmol) の 2 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボニトリル (中間体 9)、0.2 g (1.12 mmol) の 1 H - ピラゾール 3,5 - ジカルボン酸、0.5 g (1.3 mmol) の H A T U および 300 μl (1.7 mmol) の エチルジイソプロピルアミンを 20 ml の アセトニトリル中で混合し、6 時間 90 で攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、5 ml の 1 M 水酸化ナトリウム溶液を加え、有機不純物をろ過した。水相を分液漏斗中、DCM で 3 回抽出し、4 M HCl を pH < 3 まで滴下した。生じた沈澱をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥させた。0.19 g (61.2%) の目的生成物が得られる。

20

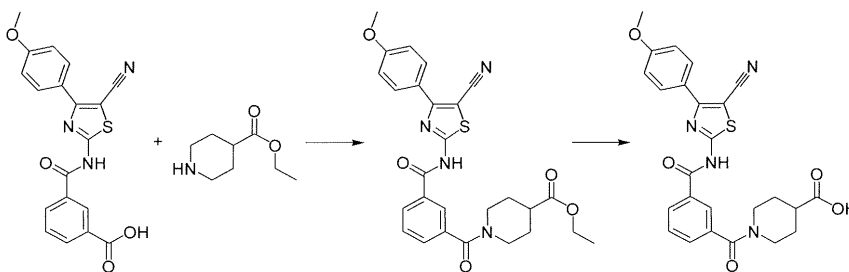
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 3.84 (s, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 13.45 (s, 1H), 14.73 (s, 1H)

【 0 2 3 2 】

実施例 4 6 : 1 - { 3 - [(5 - シアノ - 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸

30

【 化 1 5 】



4 ml の アセトニトリル中、0.11 g (0.29 mmol) の 3 - [5 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] 安息香酸 (実施例 6)、49 μl (0.32 mmol) の ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル、0.13 g (0.34 mmol) の H A T U および 60 μl (0.43 mmol) の T E A の混合物を室温で 24 時間反応させた。次に、冷水に注ぎ、生じた沈澱をろ過し、冷水で数回洗浄し、乾燥させた。その後、得られた固体を NaOH (5 mL, 1 M) の溶液に懸濁させ、エステルが完全に加水分解されるまで反応を薄層クロマトグラフィー (T L C) により追跡しながら室温で攪拌した。次に、水相を分液漏斗中、DCM で 3 回洗浄した。相を分離し、水層に 4 M HCl を pH < 3 となるまで加えた。生じた沈澱をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥させた。0.083 g (58.4%) の目的生成物が淡褐色固体として得られる。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): δ = 1.55 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.08

50

(m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.16 (m, 2H), 13.70 (s, 1H)

【 0 2 3 3 】

以下の例を、それらの対応する出発材料から、実施例 4 6 に関して記載した手順を用いて合成した。

【 0 2 3 4 】

実施例 4 7 : 1 - { 4 - [(5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.56 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.51 (s, 1H)

10

【 0 2 3 5 】

実施例 4 8 : 1 - { 3 - [(5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.55 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.69 (t, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 13.51 (s, 1H)

【 0 2 3 6 】

実施例 4 9 : 1 - (5 - ((5 - シアノ - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.55 (q, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 12.33 (s, 1H), 13.79 (s, 1H)

20

HPLC - MS: Rt 2.394, m/z 467.1 (MH⁺)

【 0 2 3 7 】

実施例 5 0 : 1 - (4 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.77 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 4.34 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.20 (m, 2H), 12.35 (2, 1H), 13.76 (s, 1H)

30

HPLC - MS: Rt2.579, m/z 467.0 (MH⁺)

【 0 2 3 8 】

実施例 5 1 : 1 - (5 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) チオフェン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.56 (q, 2H), 1.90 (d, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 12.35 (s, 1H), 13.81 (s, 1H)

【 0 2 3 9 】

実施例 5 2 : 1 - (3 - ((5 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.55 (d, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 2H), 12.35 (s, 1H), 13.69 (s, 1H)

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/04	(2006.01)	A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	

(72)発明者 フリオ、カストロ パロミノ、ラリア
 スペイン国バルセロナ、マタロ、プランタ、2、オフィシナ、7、アベニダ、エルネスト、ジュッチ、32、テクノカンブス、マタロ、2、ケアオブ、パロピオフィアルマ、ソシエダッド、リミターダ

(72)発明者 フアン、カマーチョ、ゴメス
 スペイン国バルセロナ、マタロ、プランタ、2、オフィシナ、7、アベニダ、エルネスト、ジュッチ、32、テクノカンブス、マタロ、2、ケアオブ、パロピオフィアルマ、ソシエダッド、リミターダ

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2010-540615(JP,A)
 国際公開第2007/116106(WO,A1)
 国際公開第2005/063743(WO,A1)
 特表2007-509083(JP,A)
 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005年, 13, pp.5330-5337
 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005年, 13, pp.1159-1165
 J. Med. Chem., 2001年, 44(5), pp.749-762
 European Journal of Medicinal Chemistry, 2013年, 63, pp.924-934

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)