(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2010-534646
(P2010-534646A)
(43)公表日　平成22年11月11日(2010.11.11)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12		4C063
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 409/12	CSP	4C072
A61K 31/403	(2006.01)	A61K 31/403		4C086
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12		
A61K 31/427	(2006.01)	A61K 31/427		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 172 頁）　最終頁に続く

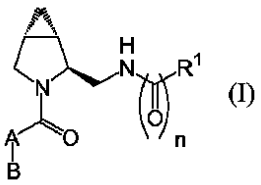
(21)出願番号　特願2010-517535 (P2010-517535)
(86)(22)出願日　平成20年7月25日 (2008.7.25)
(85)翻訳文提出日　平成22年3月11日 (2010.3.11)
(86)国際出願番号　PCT/IB2008/052985
(87)国際公開番号　WO2009/016560
(87)国際公開日　平成21年2月5日 (2009.2.5)
(31)優先権主張番号　PCT/IB2007/052987
(32)優先日　平成19年7月27日 (2007.7.27)
(33)優先権主張国　国際事務局 (IB)
(31)優先権主張番号　PCT/IB2008/051167
(32)優先日　平成20年3月28日 (2008.3.28)
(33)優先権主張国　国際事務局 (IB)

(71)出願人　500226786
アクテリオン　ファーマシューティカルズ　リミテッド
Ａｃｔｅｌｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｌｔｄ
スイス連邦共和国　シーエッチ－４１２３　アルシュビル　ゲベルビーストラッセ１６
Ｇｅｗｅｒｂｅｓｔｒａｓｓ　１６，ＣＨ－４１２３　Ａｌｌｓｃｈｗｉｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ
(74)代理人　100090398
弁理士　大渕　美千栄
(74)代理人　100090387
弁理士　布施　行夫

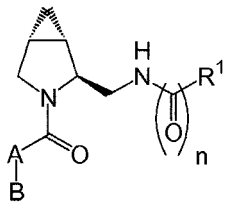
最終頁に続く

(54)【発明の名称】トランス－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体

(57)【要約】
本発明は、医薬、特にオレキシン受容体拮抗薬としての、式（Ｉ）の新規なトランス－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体、又はそのような化合物の薬学的に許容される塩に関する。

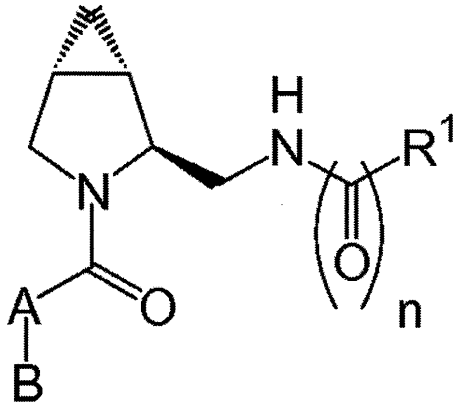

(I)

【化１】


式(I)

式中、Ａ、Ｂ、ｎ及びＲ^{1}は明細書中に記載の通りである。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
キラル中心が（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－配置にある、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩：
【化１】



式(I)

式中、
Ａは、アリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは未置換であるか、又は独立に１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
Ｂは、水素原子又はアリール－若しくはヘテロシクリル－基を表し、当該アリール若しくはヘテロシクリルは未置換であるか、又は独立に１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、－NR^2R^3、－$NHSO_2$－（C_{1-4}）アルキル、－Ｎ（R^2）Ｃ（Ｏ）R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
ｎは０又は１の整数を表し；
R^1はアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは未置換であるか、又は独立に１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び－NR^2R^3から成る群より独立に選択され；
又はR^1は、フェニル基を表し、当該基は、モルフォリン－４－イル及び４－メチル－ピペラジニルから選択される１個の基により置換され；
又はR^1は、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基は未置換であるか、又は独立に１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
R^2は、水素又は（C_{1-4}）アルキルを表し；そして
R^3は、水素又は（C_{1-4}）アルキルを表す。
【請求項２】
ｎが整数の１を表す、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ａがアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは、未置換

であるか、又は独立に、１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択され；

Ｂが水素原子又はアリール－若しくはヘテロシクリル－基を表し、当該アリール若しくはヘテロシクリルは、未置換であるか、又は独立に、１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択され；

R^1がアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは、未置換であるか、又は独立に、１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び－NR^2R^3から成る群より独立に選択され；

又はR^1が、フェニル基を表し、当該基は、モルフォリン－4－イル及び4－メチル－ピペラジニルから選択される１個の基により置換され；

又はR^1は、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基は未置換であるか、又は独立に１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ及びハロゲンから成る群より独立に選択され；

R^2は、水素又は（C_{1-4}）アルキルを表し；そして

R^3は、水素又は（C_{1-4}）アルキルを表す、

請求項１若しくは２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

Ａがアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルが、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

R^1がアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルが、未置換であるか、又は、１、２若しくは３個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択され；又はR^1が、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］　［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は、１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基　が、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

Ａが、フェニル－、チエニル－、チアゾリル－、ピリミジル－、［１，６］ナフチリジニル又はイミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項７】
Ａがフェニル－又はチアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル及び－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}から成る群より選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Ｂがフェニル－基を表し、当該基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、トリフルオロメチル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｒ^{1}がフェニル－、イソキサゾリル－、ピラゾリル－、インドリル－、ベンゾフラニル－、インダゾリル－、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル－、キノリニル－、イソキノリニル－、ベンズオキサゾリル－、ベンゾチアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル－、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル－、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル－、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル－、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択され；又はＲ^{1}が２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
Ｒ^{1}がフェニル－、イソキサゾリル－、ピラゾリル－、インドリル－、ベンゾフラニル－、インダゾリル－、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル－、キノリニル－、イソキノリニル－、ベンズオキサゾリル－、ベンゾチアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル－、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル－、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル－、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル－、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
Ｒ^{1}が２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
ｎが整数の０を表す、請求項１若しくは３～８のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｒ^{1}がピリミジル－基を表し、当該基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ及び－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}から成る群より選択される、請求

項１若しくは１２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
以下からなる群より選択される請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物：
ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－クロロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’，４’－ジメチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－４－フェニル－ピリミジン－５－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メトキシ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－チオフェン－２－イル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－フェニル－［１，６］ナフチリジン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（６－クロロ－２－フェニル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル

］－ベンズアミド；
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３，５－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イソキノリン－１－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２

－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３，５－ジメトキシ－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
キノリン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イソキノリン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
キノリン－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５

Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－クロロ－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３，５－ジメトキシ－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
キノリン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イソキノリン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
４－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３，４－ジクロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２－クロロ－４，５－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－フルオロ－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
５－フルオロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２－クロロ－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３，５－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－シアノ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－

カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－２－モルフォリン－４－イル－ベンズアミド；
４－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２，３－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－クロロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
クロマン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－

アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ｍ－トリル－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ｐ－トリル－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－３－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（４’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（４’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン；
｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノン；
｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン；
ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾチアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．

０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２

－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾールｅ－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾチアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－クロロ－ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；及び
ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
又はそのような化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項１５】
活性成分として、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、そして少なくとも一種の治療上不活性な賦型剤を含む医薬組成物。

【請求項１６】
医薬として使用するための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】
すべてのタイプの睡眠障害、ストレス関連症候群、向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃、健常者並びに精神及び神経障害における認知機能障害、摂食又は摂水（Drinking）障害からなる群より選択される疾患の予防又は治療のための医薬の製造のための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項１８】
すべてのタイプの睡眠障害、ストレス関連症候群、向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃、健常者並びに精神及び神経障害における認知機能障害、摂食又は摂水（Drinking）障害からなる群より選択される疾患の予防又は治療のための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、式（Ｉ）の新規なトランス－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体および医薬としてのこれらの使用に関する。本発明はまた上記化合物の製造方法、式（Ｉ）の化合物を１又は２以上含有する医薬組成物、及び特にオレキシン受容体拮抗薬としてのそれらの使用を含む関連した側面に関する。

【背景技術】
【０００２】
オレキシン類（オレキシンＡまたはＯＸ－ＡおよびオレキシンＢまたはＯＸ－Ｂ）は、二つの研究グループによって１９９８年に発見された新規な神経ペプチド類であり、オレキシンＡは、３３個のアミノ酸ペプチドであり、オレキシンＢは、２８個のアミノ酸ペプチドである（Sakurai　T.ら、Cell、1998、92、573－585）。オレキシン類は、外側視床下部の離散性神経細胞内で産生され、Ｇ蛋白質共役型受容体（$ＯＸ_1$及び$ＯＸ_2$受容体）に結合する。オレキシン－１受容体（$ＯＸ_1$）はＯＸ－Ａに対して選択的であり、オレキシン－２受容体（$ＯＸ_2$）はＯＸ－Ｂと同様にＯＸ－Ａにも結合することができる。オレキシン類は、ラットにおいて食物消費を刺激し、食行動を調節する中枢フィードバック機構におけるこれらペプチド類のメディエーターとしての生理学的役割を示唆している（Sakurai　T.ら、Cell、1998、92、57 3－585）。他方、オレキシン類は睡眠状態および覚醒状態を調節しており、ナルコレプシー（睡眠発作）患者に対する潜在的な新規治療への道を開くものであるとも提唱されている（Chemelli　R.M.ら、Cell、1999、98、437－451）。

【０００３】

オレキシン受容体は哺乳動物の脳に見出され、文献から知られているように、病理学に多くの密接な関係をもっている可能性がある。

【０００４】

本発明は、トランス－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体を提供し、これらはヒトオレキシン受容体の非ペプチド性拮抗薬である。これらの化合物は、特に、例えば摂食障害、摂水障害（drinking disorders）、睡眠障害又は精神及び神経障害における認知障害の治療における利用可能性を有している。

【０００５】

これまでに、OX_1かまたはOX_2のどちらか、あるいは同時に両方の受容体に拮抗する能力を有するいくつかの低分子量化合物が知られている。オレキシン受容体拮抗薬として有用なピペリジン誘導体が国際公開公報第０１／９６３０２号に開示されている。Ｎ－アロイル環式アミン誘導体が、国際公開公報第０２／０９０３５５号に開示されている。

【０００６】

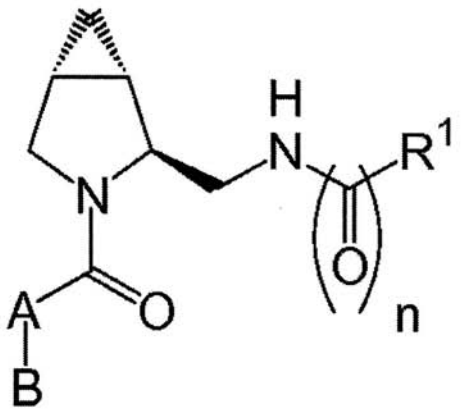
本発明は、オレキシン受容体拮抗薬としてのトランス－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体を初めて記述するものである。

【発明の開示】

【０００７】

ｉ）　本発明の第１の側面は、キラル中心が（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－配置にある式（Ｉ）の化合物に関し、

【化１】



式(I)

【０００８】

式中

Ａは、アリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは未置換であるか、又は独立に１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択され；

Ｂは、水素原子又はアリール－若しくはヘテロシクリル－基を表し、当該アリール若しくはヘテロシクリルは未置換であるか、又は独立に１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、－NR^2R^3、－$NHSO_2$－（C_{1-4}）アルキル、－Ｎ（R^2）Ｃ（Ｏ）R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択され；

ｎは０又は１の整数を表し；

R^1はアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは未置換であるか、又は独立に１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び－NR^2R^3から成る群より独立

に選択され；
又はR^1は、フェニル基を表し、当該基は、モルフォリン－４－イル及び４－メチル－ピペラジニルから選択される１個の基により置換され；
又はR^1は、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基は未置換であるか、又は独立に１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
R^2は、水素又は（C_{1-4}）アルキルを表し；そして
R^3は、水素又は（C_{1-4}）アルキルを表す。

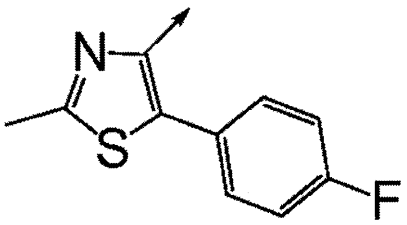
【０００９】
式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩もまた、本発明の一部である。

【００１０】
式（Ｉ）の化合物は、１または２以上の不斉炭素原子などの、１または２以上のキラルまたは不斉中心を含んでいてもよい。従って、式（Ｉ）の化合物は、立体異性体の混合物として、または好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

【００１１】
以下の段落では、本発明の化合物の種々の化学的部分の定義をしており、他の表現によりなされた定義が、より広い又はより狭い定義を与えない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて、一律に適用されることを意図している。

【００１２】
本特許出願において、矢印は記載された基の結合位置を示す。例えば、下記の基

【００１３】
【化２】



【００１４】
は、５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル基である。

【００１５】
ハロゲンという用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【００１６】
（C_{1-4}）アルキルという用語は、単独で、または組み合わせて、１から４の炭素原子をもつ、直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。C_{1-4}アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ．－ブチル又はｔｅｒｔ．－ブチルである。好ましくはメチル又はエチルであり、特にメチルである。

【００１７】
（C_{3-6}）シクロアルキルという用語は、単独で、または組み合わせて、３から６の炭素原子をもつシクロアルキル基を意味する。（C_{3-6}）シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。好ましくはシクロプロピル及びシクロヘキシルである。最も好ましくはシクロプロピルである。

【００１８】

（C_{1-4}）アルコキシという用語は、単独で、または組み合わせて、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ．－ブトキシ又はｔｅｒｔ．－ブトキシ等の、用語（C_{1-4}）アルキルが前記の意味を有する、式（C_{1-4}）アルキル－Ｏ－の基を意味する。好ましくはメトキシ又はエトキシであり、特にメトキシである。

【００１９】

アリールという用語は、単独で、または組み合わせて、フェニル又はナフチル基を意味する。好ましくはフェニル基である。アリール基は、未置換であっても、独立に１、２又は３個の置換基により置換されていてもよく、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、－NR^2R^3、－$NHSO_2$－（C_{1-4}）アルキル及び－Ｎ（R^2）Ｃ（Ｏ）R^3から成る群より独立に選択される。

【００２０】

Ａがアリールを表す場合には、この用語は、好ましくは、未置換の、又は独立に１又は２個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択される上記の基を意味する。Ａがアリールを表す場合の好ましい例は、未置換の、又は１若しくは２個の置換基により置換されたフェニル（好ましくは、未置換又は１個の置換基により置換されたフェニル）であり、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ及びトリフルオロメチル（好ましくは、（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ及びトリフルオロメチル、特に、（C_{1-4}）アルコキシ及びトリフルオロメチル）から成る群より独立に選択される。例は、フェニル、３－トリフルオロメチルフェニル及び２－メトキシフェニルである。上記の例に加えて、さらなる例は、２－トリフルオロメチルフェニル及び２－シクロヘキシルフェニルである。上記の置換基に加えて、置換基Ａは置換基Ｂによっても置換され、Ｂは、好ましくは、Ａを３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン部分に結合するカルボニル基の結合位置に対して、オルト位に結合する。

【００２１】

Ｂがアリールを表す場合には、この用語は、好ましくは、未置換の、又は独立に１、２若しくは３個の置換基により置換され（好ましくは、１又は２個の置換基により置換され）、当該置換基が（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、－NR^2R^3、－$NHSO_2$－（C_{1-4}）アルキル、－Ｎ（R^2）Ｃ（Ｏ）R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択される、上記の基を意味する。好ましくは、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、－$NHSO_2$－（C_{1-4}）アルキル、－Ｎ（R^2）Ｃ（Ｏ）R^3及びハロゲンから選択される。Ｂがアリールを表す場合の好ましい例は、未置換の、又は置換基が（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル及びハロゲン（特に、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲン）から成る群より独立に選択される１、２又は３個の置換基により置換されたフェニル（好ましくは、１若しくは２個の置換基により置換されたフェニル、特に好ましくは１個の置換基により置換されたフェニル）である。例は、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３，４－ジメチルフェニル、４－エチルフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル及び３－クロロフェニルである。上記の例に加えて、さらなる例は、２，３－ジメチルフェニル、２，４－ジメチルフェニル、３，５－ジメチルフェニル、３－メトキシフェニル、３－ブロモフェニル、４－ブロモフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、２－クロロ－６－フルオロフェニル、２，３－ジクロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３－ブロモ－４－フルオロフェニル、３－フルオロ－２－メチルフェニル、３－フルオロ－４－メチルフェニル、４－シアノフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－フルオロ－５－トリフルオロメチルフェニル、３－アセチルアミノ－フェニル及び３－メタンスルフォニルアミノ－フェニルである。

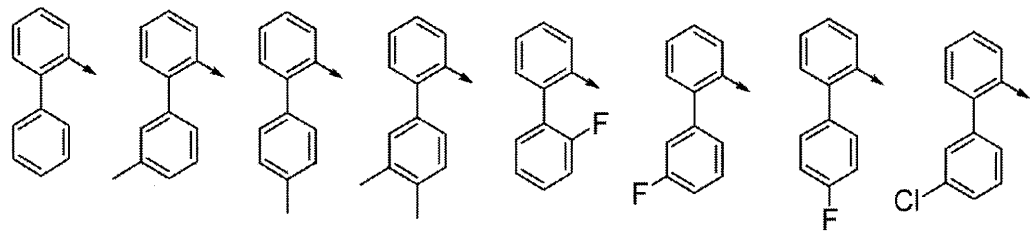
上記の置換基に加えて、置換基Ｂは置換基Ａに結合している。

【００２２】

Ａ及びＢが共にアリールを表す場合には、組み合わせＡ－Ｂは、好ましくは、Ａが未置換であるか、又は１又は２の置換基により独立に置換され、Ｂが未置換であるか、又は１、２又は３個の置換基により独立に置換され、当該置換基が（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル及びハロゲンから成る群より独立に選択されるビフェニル基である。Ａ及びＢが共にアリールを表す場合の好ましい例は、Ａが未置換であるか、又は１又は２個の置換基により独立に置換され、Ｂが未置換であるか、又は１、２又は３個の置換基により独立に置換され、当該置換基が（C_{1-4}）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択されるビフェニル基である。例は：

【００２３】

【化３】



【００２４】

である。

R^1がアリールを表す場合には、この用語は、好ましくは、未置換の、又は１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基が（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び－NR^2R^3から成る群より独立に選択される上記の基を意味する。亜態様において、当該置換基は、好ましくは、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ及びトリフルオロメチルから選択される。R^1がアリールを表す場合の別の態様において、この用語は、好ましくは、未置換の、又は１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基が（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択される上記の基を意味する。R^1が「アリール」を表す場合の好ましい例は、ナフチル、４－エチルフェニル、２，５－ジメチル－フェニル、３，４－ジメチルフェニル、３，５－ジメチルフェニル、４－メトキシ－２－メチルフェニル、４－メトキシ－３－メチルフェニル、２－フルオロ－５－メチルフェニル、３－フルオロ－２－メチルフェニル、２－クロロ－３－メチルフェニル、３－クロロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－５－メチルフェニル、４－メチル－３－トリフルオロメチルフェニル、２－メトキシフェニル、２，３－ジメトキシフェニル、２，４－ジメトキシフェニル、２，５－ジメトキシフェニル、３，５－ジメトキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル、４－クロロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－メトキシフェニル、３－トリフルオロメチル－４－メトキシフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、３－ブロモフェニル、４－ブロモフェニル、３－ユードフェニル、２，４－ジクロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、５－ブロモ－２－クロロフェニル、２－クロロ－４，５－ジフルオロフェニル、３－シアノフェニル、４－シアノフェニル及び３－トリフルオロメチルフェニルである。上記の例に加えて、さらなる例は、３－メチルフェニルである。

【００２５】

ヘテロシクリルという用語は、単独で、または組み合わせて、酸素、窒素および硫黄か

ら独立に選択される、１、２または３個のヘテロ原子を含む５－から１０－員の単環又は二環芳香環を意味する。そのようなヘテロシクリル基の例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリルである。上記の例に加えて、さらなる例は、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル及び４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリルである。上記のヘテロシクリル基は、未置換であっても、又は１、２若しくは３個の置換基により置換されていてもよく、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル及び－NR^2R^3から成る群より独立に選択される。

【００２６】

Ａがヘテロシクリルを表す場合には、この用語は、好ましくは、未置換の、又は１若しくは２個の置換基により置換され（好ましくは、未置換又は１個の置換基により置換され）、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択される上記の基を意味する。Ａがヘテロシクリルを表す場合におけるさらに好ましい態様において、この用語は、未置換の、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ及び－NR^2R^3から成る群より選択される（特に、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ及び－NR^2R^3から成る群より選択される）上記の基を意味する。Ａがヘテロシクリルを表す場合におけるさらに好ましい態様において、この用語は、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ナフチリジニル及びイミダゾ［１，２－ａ］ピリジルから選択される（亜態様においては、好ましくは、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ナフチリジニル及びイミダゾ［１，２－ａ］ピリジルから選択され；別の亜態様においては、好ましくは、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリミジル及びピラジニルから（特に、チエニル及びチアゾリルから）選択される）未置換の、又は１個の置換基により置換された基を意味し、当該置換基は、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ及び－NR^2R^3から成る群より（特に、（C_{1-4}）アルキル及び－NR^2R^3から）選択される。上記の置換基に加えて、置換基Ａは置換基Ｂによっても置換され、Ｂは、好ましくは、Ａを３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン部分に結合するカルボニル基の結合位置に対して、オルト位に結合する。

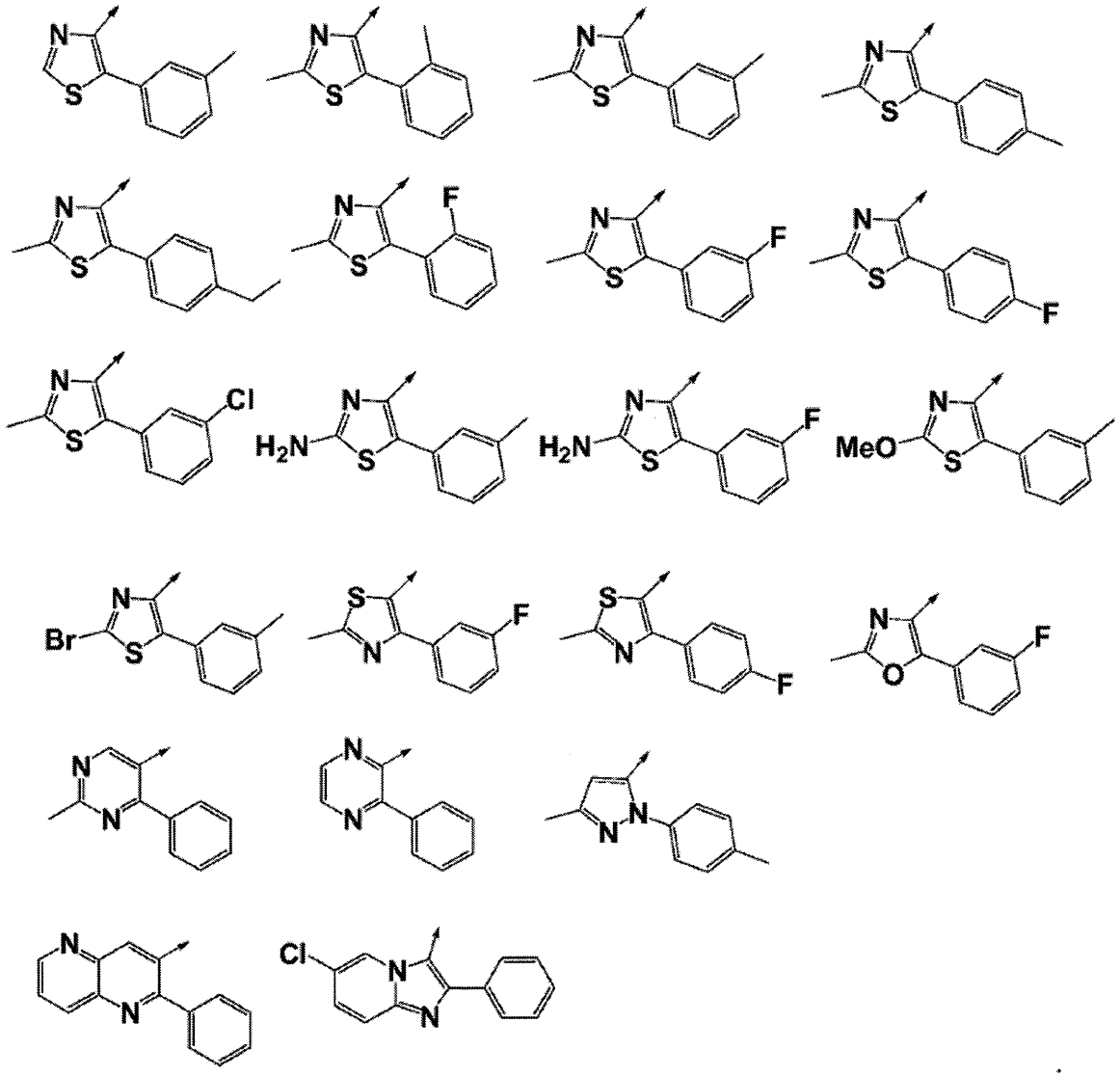
【００２７】

Ａがヘテロシクリルを表す特定の例は、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル、チアゾール－４－イル、２－メチル－チアゾール－４－イル、２－アミノ－チアゾール－４－イル、２－ジメチルアミノ－チアゾール－４－イル、２－ブロモ－チアゾール－４－イル、２－メトキシ－チアゾール－４－イル及び２－シクロプロピル－チアゾール－４－イルであり；Ｂは上記チアゾール－４－イル基の５位、上記チオフェン－２－イル基の３位及び上記チオフェン－３－イル基の２位に結合する。亜態様においては、２－メチル－チアゾール－４－イル、２－アミノ－チアゾール－４－イル及び２－ジメチルアミノ－チアゾール－４－イルが好ましい。別の亜態様においては、チオフェン－３－イルが好ましい。

【００２８】

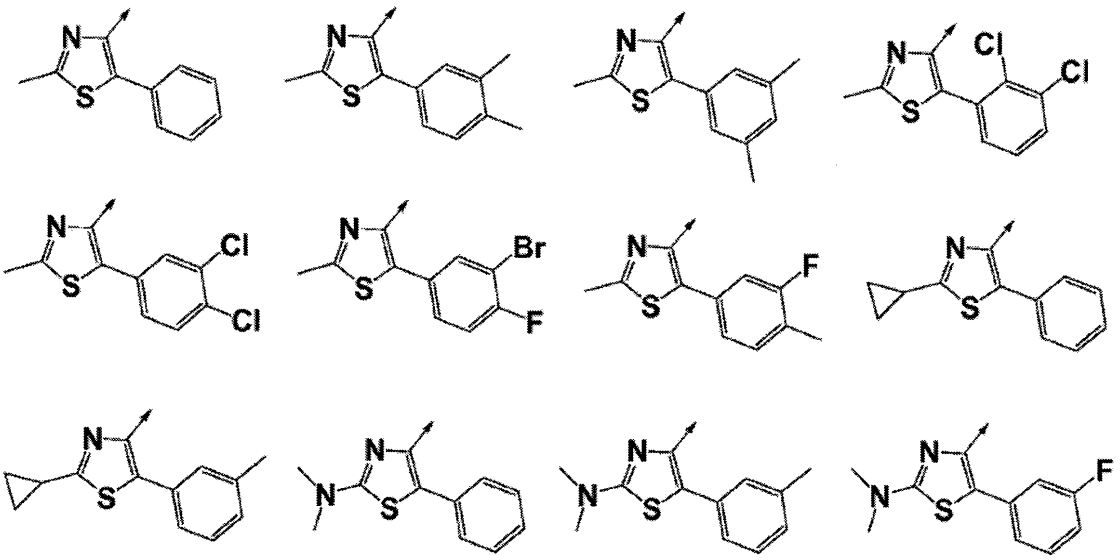
Ａがヘテロシクリルを表し、置換基の１つがＢにより表されるさらなる例は：

【００２９】
【化４】



【００３０】
である。
上記の基に加え、Ａがヘテロシクリルを表し、置換基の１つがＢにより表されるさらなる例は：
【００３１】

【化５】



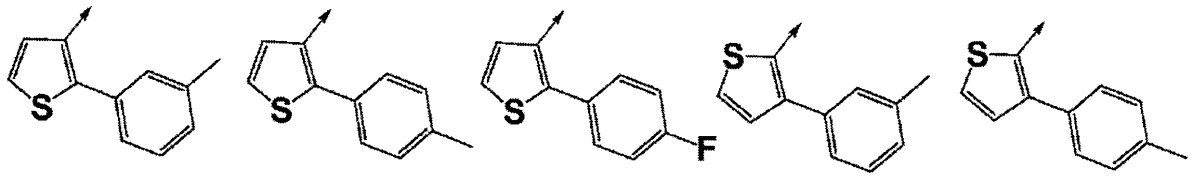
【００３２】

である。

上記の基に加え、Ａがヘテロシクリルを表し、置換基の１つがＢにより表されるさらなる例は：

【００３３】

【化６】



【００３４】

である。

Ｂがヘテロシクリルを表す場合には、この用語は、好ましくは、未置換の、又は独立に１、２若しくは３個の置換基により置換され（好ましくは、１又は２個の置換基により置換され）、当該置換基が（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、トリフルオロメチル、－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}及びハロゲンから成る群より独立に選択される上記の基を意味する。Ｂがヘテロシクリルを表す例は、ピラゾリル、チエニル及び２－アミノチアゾリルである。上記の置換基に加えて、置換基Ｂは置換基Ａに結合される。

【００３５】

Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表す場合には、この用語は、好ましくは、未置換の、又は１、２若しくは３個の置換基により置換され（好ましくは未置換又は１個の置換基により置換され）、当該置換基が（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}から成る群より独立に選択される上記の基を意味する。亜態様において、置換基は、好ましくは、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル及び－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}から選択される。さらなる好ましい態様において、Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表す場合には、この用語は、未置換の、又は１、２若しくは３個の置換基により置換され（好ましくは未置換又は１個の置換基により置換され）、当該置換基が（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、トリフルオロメチル及びハロゲンから成る群より独立に選択される上記の基を意味する。

【００３６】

別の態様において、ｎが整数の１を表す場合には、Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表す場合のさらなる好ましい例は、未置換の、又は１、２若しくは３個の置換基により置換された（好ましくは未置換の、又は１個の置換基により置換された）ヘテロシクリルであり；当該ヘテロシクリルは、イソオキサゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル（特に、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル）から成る群より選択され；当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、トリフルオロメチル及びハロゲンから成る群より独立に選択される。亜態様において、ヘテロシクリルは、イソキサゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリルから成る群より選択され（特に、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル）；当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、トリフルオロメチル及びハロゲンから成る群より独立に選択される。

【００３７】

別の態様において、ｎが整数１を表す場合には、好ましい例は、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル及びピロロ［２，１－ｂ］チアゾリルである。別の態様において、ｎが整数１を表す場合には、Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表す場合の特定の例は、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－４－イル、イソキサゾール－４－イル、インドール－２－イル、インドール－３－イル、インドール－４－イル、ベンゾフラン－４－イル、インダゾール－３－イル、ベンゾオキサゾール－４－イル、ベンゾオキサゾール－７－イル、ベンズイソキサゾール－３－イル、ベンズチアゾール－４－イル、ベンズチアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－８－イル、イソキノリン－１－イル、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－イル、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾール－４－イル、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロール－５－イル、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－イル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－イル及びイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－イル（特に、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－イル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－イル及びイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－イル）である。上記のヘテロシクリル基は、未置換、１、２又は３個の置換基により置換され、当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、トリフルオロメチル及びハロゲンから成る群より独立に選択される。

【００３８】

特に、置換基「Ｒ^{1}」として用いられる上記の「ヘテロシクリル」基は、好ましくは下記のように置換される：ピラゾリル基は２個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルにより置換される；インドリル基は未置換であるか、又は１若しくは２個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル及びハロゲンにより独立に置換される（特に、未置換、又は１若しくは２個のメチルにより置換。）；ベンゾフラニル基は未置換であるか、又は１個のハロゲンにより置換される；インダゾリル基は未置換であるか、又は１個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル（特に、メチル）により置換される；ベンゾオキサゾリル基は未置換であるか、又は１個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル（特に、メチル）により置換される；ベンズイソオキサゾリル基は未置換である；ベンゾチアゾリル基は未置換（好ましい。）であるか、又は１個のハロゲン（特に、塩素）により置換される；キノリニル基は未置換である；イソキノリニル基は未置換である；ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル基は未置換である；ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル基は未置換である；４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリルは、１個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル（特に、メチル）により置換される；ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル基は未置換であるか

、又は１個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル（特に、メチル）により置換される；イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル基は未置換であるか、又は２個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルにより置換される；ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル基は未置換である；そして、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル基は未置換であるか、１個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、トリフルオロメチル又はハロゲンにより置換され、又は２若しくは３個の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルにより置換（特に、未置換であるか、又は１個のメチルにより置換）される。

【００３９】

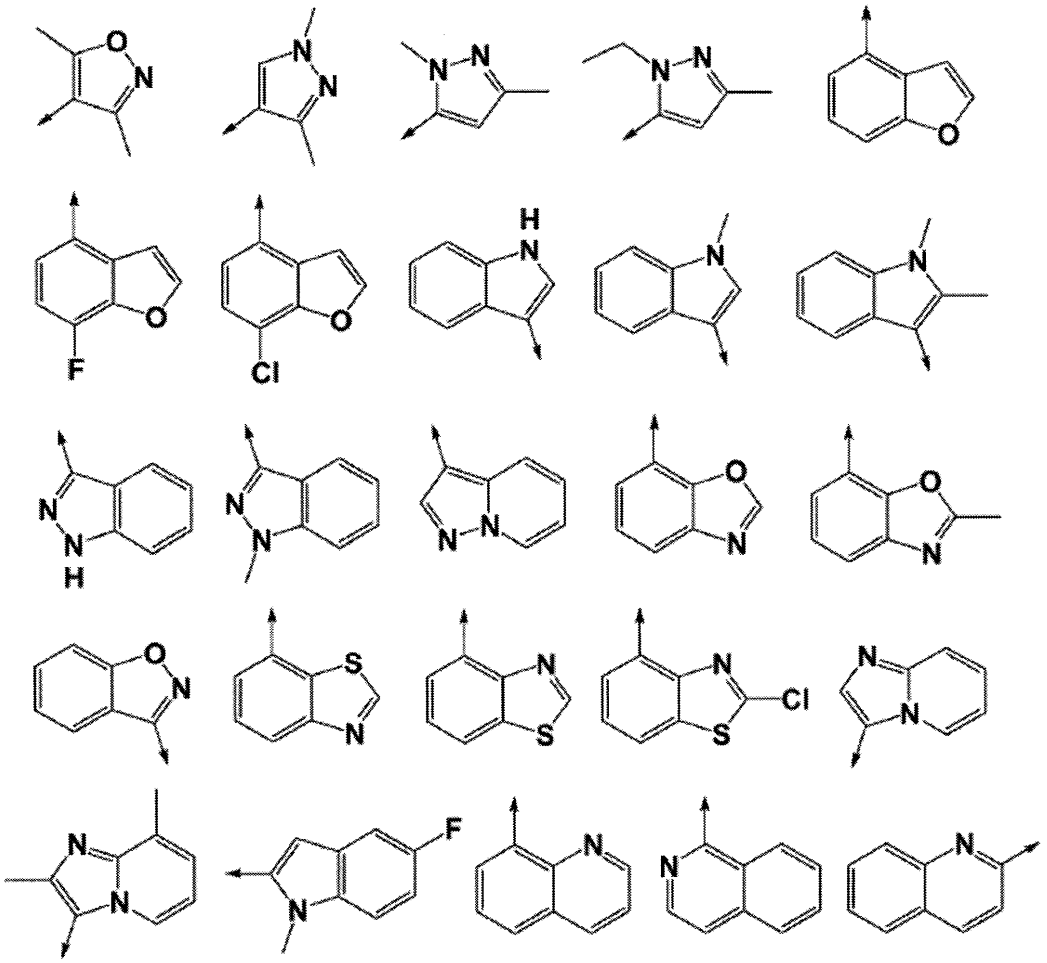
別の態様において、ｎが整数の０を表す場合には、Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表す場合の好ましい例は、１又は２個の置換基により置換されたヘテロシクリルであり；当該ヘテロシクリルはピリミジル（特に、ピリミジン－２－イル）であり；当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ及び－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}から独立に選択される。特に、当該ピリミジニルは、１個のハロゲンにより置換される。特定の例は、５－ブロモ－ピリミジン－２－イルである。

【００４０】

Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表す好ましい例は：

【００４１】

【化７】



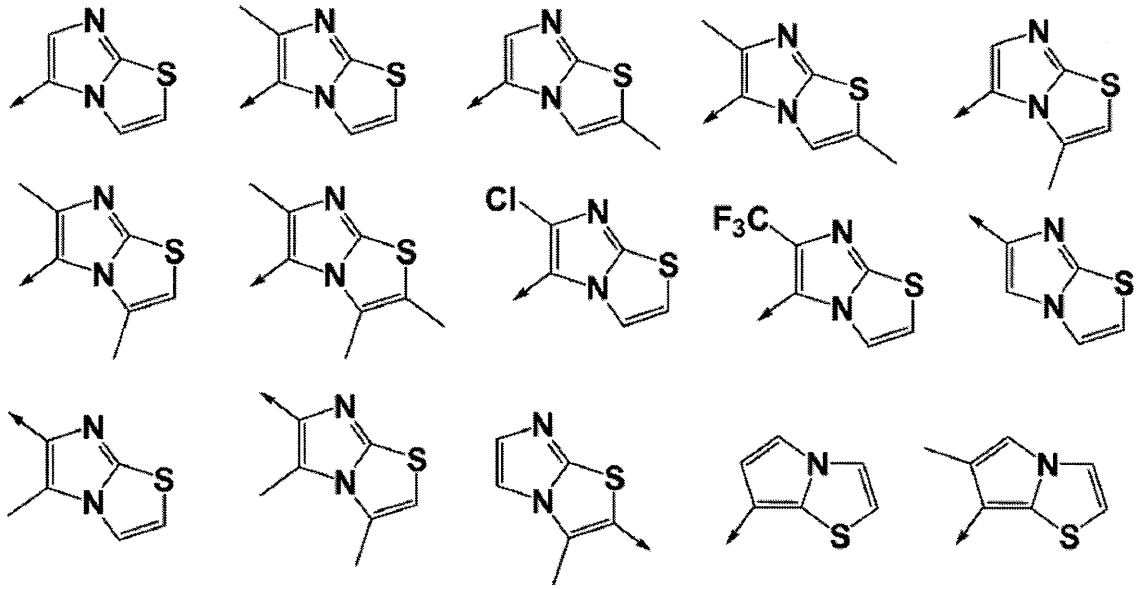
【００４２】

である。

上記の基に加え、Ｒ^{1}がヘテロシクリルを表すさらなる好ましい例は：

【００４３】

【化８】



【００４４】

である。

R^1がヘテロシクリルを表すさらなる好ましい例は、上記のピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル及び（特に）　イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル基である：

【００４５】

R^1が「２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ及びハロゲンから成る群より独立に選択される」場合には、置換基「R^1」として用いられる当該基は、　好ましくは以下のようである：

２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－基（特に、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－イル又は２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－イル）は、未置換であるか、又は２個の（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ若しくはハロゲンにより独立に置換される（特に、未置換であるか、又は、２位において、２個のメチルにより置換される）；４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－基（特に、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－イル）は、好ましくは、６位において、１個のフッ素により置換される；３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－基（特に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－イル又は３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－イル）及び３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－基（特に、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－イル）は、好ましくは、未置換であるか、又は　窒素原子上において、１個のメチルにより置換される；２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－（特に、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－イル）、２Ｈ－クロメニル（特に、クロメン－５－イル）、クロマニル－（特に、クロマン－５－イル又はクロマン－８－イル）及び２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－基（特に、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）は、好ましくは未置換である。

【００４６】

「NR^2R^3」という用語は、例えば、$-NH_2$及び$-N(CH_3)_2$を意味する。

「－ＮＨＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1-4}$）アルキル」という用語は、例えば、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－ＣＨ$_3$を意味する。
「－Ｎ（Ｒ^2）Ｃ（Ｏ）Ｒ^3」という用語は、例えば、基－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_3$を意味する。
【００４７】
以下に、本発明のさらなる態様を記載する：
【００４８】
ii）　本発明のさらなる態様は、ｎが整数の１を表す、態様i）に記載の化合物に関する。
【００４９】
本発明のさらなる態様は、下記の特徴の少なくとも一つ、好ましくはすべてを有する、態様i）又はｉｉ）に記載の化合物に関する：
Ａがアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは、未置換であるか、又は独立に、１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、トリフルオロメチル、－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
Ｂが水素原子又はアリール－若しくはヘテロシクリル－基を表し、当該アリール若しくはヘテロシクリルは、未置換であるか、又は独立に、１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、トリフルオロメチル、－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
Ｒ^{1}がアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルは、未置換であるか、又は独立に、１、２若しくは３個の置換基により置換され、当該置換基は、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}から成る群より独立に選択されるか；
又はＲ^{1}が、フェニル基を表し、当該基は、モルフォリン－４－イル及び４－メチル－ピペラジニルから選択される１個の基により置換され；
又はＲ^{1}は、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基は未置換であるか、又は独立に１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びハロゲンから成る群より独立に選択され；
Ｒ^{2}は、水素又は（Ｃ$_{1-4}$）アルキルを表し；そして
Ｒ^{3}は、水素又は（Ｃ$_{1-4}$）アルキルを表す。
【００５０】
ｉｖ）　本発明のさらなる態様は、Ａがアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルが、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}及びハロゲンから成る群より選択される、態様ｉ）～ｉｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。
【００５１】
ｖ）　本発明のさらなる態様は、Ａがアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルが、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{1-4}$）アルコキシ、－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}及びハロゲンから成る群より選択される、ｉ）～ｉｖ）のいずれかに記載の化合物に関する。
【００５２】
ｖｉ）　本発明のさらなる態様は、Ｂがアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリ

ール又はヘテロシクリルが、未置換であるか、又は、１、２若しくは３個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｖ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５３】

ｖｉｉ）　本発明のさらなる態様は、R^1がアリール又はヘテロシクリルを表し、当該アリール又はヘテロシクリルが、未置換であるか、又は、１、２若しくは３個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、シアノ及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択され；又はR^1が、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］　［１，４］ジオキシニル－、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－、２Ｈ－クロメニル－、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は、１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｖｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５４】

ｖｉｉｉ）　本発明のさらなる態様は、Ａが、フェニル－、チエニル－、チアゾリル－、ピリミジル－、［１，６］ナフチリジニル又はイミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{3-6}）シクロアルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より選択される、態様ｉ）～ｉｖ）又はｖｉ）～ｖｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５５】

ｉｘ）　本発明のさらなる態様は、Ａがフェニル－又はチアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、－NR^2R^3及びハロゲンから成る群より選択される、態様ｉ）～ｖｉｉｉ）　のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５６】

ｘ）　本発明のさらなる態様は、Ａがフェニル－又は（好ましくは）チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル及び－NR^2R^3から成る群より選択される、態様ｉ）～ｉｘ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５７】

ｘｉ）　本発明のさらなる態様は、Ｂがフェニル－基を表し、当該基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、トリフルオロメチル及びハロゲン（特に、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲン）から成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５８】

ｘｉｉ）　本発明のさらなる態様は、R^1がフェニル－、イソキサゾリル－、ピラゾリル－、インドリル－、ベンゾフラニル－、インダゾリル－、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル－、キノリニル－、イソキノリニル－、ベンズオキサゾリル－、ベンゾチアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル－、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル－、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル－、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル－、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択され；又はR^1が２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－

ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００５９】

ｘｉｉｉ）　本発明のさらなる態様は、R^1がフェニル－、イソキサゾリル－、ピラゾリル－、インドリル－、ベンゾフラニル－、インダゾリル－、ベンズイソキサゾリル－、キノリニル－、イソキノリニル－、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基　が、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択され；又はR^1が２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６０】

ｘｉｖ）　本発明のさらなる態様は、R^1がフェニル－、イソキサゾリル－、ピラゾリル－、インドリル－、ベンゾフラニル－、インダゾリル－、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル－、キノリニル－、イソキノリニル－、ベンズオキサゾリル－、ベンゾチアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］チアジアゾリル－、ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾリル－、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル－、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル－、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル－、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６１】

ｘｖ）　本発明のさらなる態様は、R^1がフェニル－、イソキサゾリル－、ピラゾリル－、インドリル－、ベンゾフラニル－、インダゾリル－、ベンズイソキサゾリル－、キノリニル－、イソキノリニル－、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル，（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘｉｖ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６２】

ｘｖｉ）　本発明のさらなる態様は、R^1が２，３－ジヒドロ－ベンゾフラニル－、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル－、４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシニル－、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシニル－又はクロマニル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘｉｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６３】

ｘｖｉｉ）　本発明のさらなる態様は、Ａがチアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル及び－NR^2R^3から成る群より選択される、態様ｉ）～ｘｖｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６４】

ｘｖｉｉｉ） 本発明のさらなる態様は、R^1がピロロ［２，１－ｂ］チアゾリル－又はイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル－基を表し、これらの基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により独立に置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、ハロゲン及びトリフルオロメチルから成る群より独立に選択される、態様ｉ）～ｘｉｉ）又はｘｉｖ）又はｘｖｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６５】

ｘｉｘ） 本発明のさらなる態様は、ｎが整数の０を表す、態様ｉ）又はｉｉｉ）～ｘｉ）又はｘｖｉｉ）のいずれかに記載の化合物に関する。

【００６６】

ｘｘ） 本発明のさらなる態様は、R^1がピリミジル－基を表し、当該基が、未置換であるか、又は１若しくは２個の置換基により置換され、当該置換基が、（C_{1-4}）アルキル、（C_{1-4}）アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ及び－NR^2R^3から成る群より選択される、態様ｘｉｘ）に記載の化合物に関する。

【００６７】

ｘｘｉ） 本発明のさらなる態様は、R^1が、１個のハロゲンにより置換されたピリミジル－基を表す、態様ｘｉｘ）又はｘｘ）に記載の化合物に関する。

【００６８】

態様ｉ）に記載された式（Ｉ）の好ましい化合物は、以下の化合物から成る群より選択される：

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル

］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－クロロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’，４’－ジメチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－４－フェニル－ピリミジン－５－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メトキシ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－チオフェン－２－イル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－フェニル－［１，６］ナフチリジン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（６－クロロ－２－フェニル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３，５－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イソキノリン－１－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；

１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニ

ル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３，５－ジメトキシ－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
キノリン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イソキノリン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
キノリン－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－

（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－クロロ－ベンズアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３，５－ジメトキシ－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ

－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
キノリン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イソキノリン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
４－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３，４－ジクロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２－クロロ－４，５－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－フルオロ－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；

５－フルオロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２，５－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２－クロロ－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３，５－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－シアノ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－２－モルフォリン－４－イル－ベンズアミド；
４－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２，３－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－クロロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
クロマン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル

メチル］－アミド；
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；及び
４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド。

【００６９】

上記の化合物に加え、態様ｉ）に記載された式（Ｉ）のさらなる好ましい化合物は、以下の化合物から成る群より選択される：

イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ｍ－トリル－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ｐ－トリル－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－３－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（４’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（４’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド；
｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン；

｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノン；
｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン；
ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾチアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘ

クス－２－イルメチル］－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
４－メチル－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カ

ルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド；
ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾールｅ－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
ベンゾチアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；
２－クロロ－ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド；及び
ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド。

【００７０】
式（Ｉ）の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ好都合に、式（Ｉ）の化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）にも言及しているものと理解されるべきである。

【００７１】
「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機若しくは有機酸及び/又は塩基付加塩を意味する。"Salt selection for 塩基性 drugs"、Int. J. Pharm.（1986）、33、201－217を参照してもよい。

【００７２】
本発明のさらなる側面は、式（Ｉ）の化合物又はこのような化合物の薬学的に許容される塩を少なくとも１つ並びに薬学的に許容される担体物質とを含む医薬組成物である。

【００７３】
式（Ｉ）の化合物およびこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、たとえば経腸または非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【００７４】
医薬組成物の製造は、いずれの当業者によく知られた様式で（例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition（2005）、Part 5、“Pharmaceutical Manufacturing” [Lippincott Williams & Wilkinsにより出版]を見よ。）、記述された式（Ｉ）の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

【００７５】
式（Ｉ）の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば経腸又は非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。
【００７６】
式（Ｉ）の化合物は医薬の製造のために使用されてもよく、そして下記の群より選択される疾病の予防又は治療に好適である：
大うつ病性障害及び気分循環症を含む気分変調性障害、情動神経症、すべてのタイプの躁鬱病、譫妄、精神病性障害、精神分裂病、緊張型分裂病、妄想性偏執病、適応障害及びすべての群の人格障害；分裂感情障害；全般性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、パニック発作、すべてのタイプの恐怖症性不安及び回避性障害を含む不安障害；分離不安；向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃；すべてのタイプの心理的又は身体依存、多重人格症候群及び心因性健忘を含む解離性障害；性及び生殖機能障害、心理性的障害及び依存；麻薬耐性又は麻薬離脱症状；麻酔リスク、麻酔応答性の増大；視床下部・副腎機能不全；生物リズム及び概日リズム障害；神経障害性疼痛、下肢静止不能症候群を含む神経障害等の疾患に関連した睡眠障害；睡眠時無呼吸；ナルコレプシー；慢性疲労症候群；精神障害に関連する不眠症；すべてのタイプの突発性不眠症及び錯眠；時差ぼけを含む睡眠－覚醒スケジュール障害；健常者並びに精神及び神経障害におけるすべての痴呆及び認知機能障害；加齢に伴う精神機能障害；すべてのタイプの健忘；重度知的障害；ジスキネジア及び筋疾患；筋痙縮、振戦、運動障害；自発性及び薬剤誘発ジスキネジア；ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、アルツハイマー病及びトウレット症候群を含む神経変性障害；筋萎縮性側索硬化症；パーキンソン病；クッシング症候群；外傷性病変；脊髄外傷；頭部外傷；周産期低酸素症；難聴；耳鳴り；脱髄疾患；脊髄及び脳神経疾患；眼損傷；網膜症；癲癇；発作障害；欠神発作、複雑部分及び全般発作；レノックスガストー症候群；偏頭痛及び頭痛；疼痛性障害；感覚脱失及び痛覚脱失；痛覚過敏、灼熱痛、異痛症などの疼痛感受性増強又は過大；急性疼痛；熱傷痛；非定型顔面痛；神経障害性疼痛；背部痛；複合局所性疼痛症候群Ｉ及びＩＩ；関節炎性疼痛；スポーツ外傷痛；歯痛；感染、たとえばＨＩＶに関連した疼痛、化学療法後の疼痛；発作後疼痛；術後痛；神経痛；骨関節炎；過敏腸管症候群などの内臓痛に関連した状態；摂食障害；糖尿病；無酸素脳症、糖尿病性神経障害及びアルコール依存症を含む中毒性及び代謝異常疾患；食欲、味覚障害、摂食又は摂水（Drinking）障害；心気症を含む身体表現性障害；嘔吐／悪心；嘔吐症；胃運動機能異常（ジスキネジア）；胃潰瘍；カルマン症候群（嗅覚脱失）；耐糖能障害；腸運動機能異常；視床下部疾患；下垂体疾患；高熱症候群、発熱、熱性痙攣、特発性発育不全；小人症；巨人症；先端巨大症；好塩基性細胞腺腫、プロラクチノーマ、高プロラクチン血症；脳腫瘍、腺腫；良性前立腺肥大、前立腺癌；子宮体癌、乳癌、大腸癌；すべてのタイプの精巣機能障害、避妊法；生殖ホルモン異常；閉経期一過性熱感；視床下部性生殖機能低下、機能性又は心因性無月経；膀胱尿失禁；喘息；アレルギー；すべてのタイプの皮膚炎、面皰及び嚢胞、皮脂腺機能障害；心臓血管疾患；心・肺疾患、急性・鬱血性心不全；低血圧；高血圧；脂質異常症、高脂血症、インスリン抵抗性；尿閉；骨粗鬆症；狭心症；心筋梗塞；不整脈、冠動脈疾患、左室肥大；虚血性又は出血性発作；クモ膜下出血；クモ膜下出血、虚血性及び出血性発作並びに血管性痴呆を含むすべてのタイプの脳血管障害；慢性腎不全及びその他の腎疾患；痛風；腎臓癌；尿失禁；並びに一般のオレキシン系機能障害に関連するその他の疾患。
【００７７】
好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物は、医薬の製造のために使用してもよく、下記のグループから選択される疾患の予防又は治療に適している：
すべてのタイプの睡眠障害、ストレス関連症候群、向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃、健常者並びに精神及び神経障害における認知機能障害並びに摂食又は摂水（Drinking）障害。
【００７８】
摂食障害は代謝機能不全；食欲調節不全；強迫的肥満；嘔吐・過食又は神経性食欲不振

症を含むものとして定義できる。この摂食の病理学的変形は、食欲障害（食物に対する誘惑又は嫌悪）；エネルギーバランスの変調（摂取/消費）、食品品質についての知覚障害（高脂肪又は高炭水化物、良味覚）；食物入手可能性障害（無制限節食又は遮断）又は水分平衡障害から生じるかもしれない。摂水障害（Drinking disorders）は、精神障害における多飲症及びすべての他のタイプの過剰液体摂取を含む。睡眠障害は、すべてのタイプの錯眠、不眠症、ナルコレプシー及び過眠症、睡眠関連失調症、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸症、時差症候群、交代勤務睡眠障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群又は精神障害に関連する不眠症を含む。不眠症は、加齢と関係付けられる睡眠障害；慢性不眠の間歇治療；環境による一過性の不眠症（新しい環境、騒音）又はストレス；悲嘆；疼痛又は病気による短期間の不眠症を含むものとして定義される。不眠症は、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作並びにすべてのタイプの恐怖症性不安及び回避性障害等の他のタイプ及びサブタイプの不安障害のみならず心的外傷後ストレス障害を含むストレス関連症候群をも包含する；向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃は、すべてのタイプの心理的又は身体依存並びにそれらに関連する耐性及び依存因子と定義される。認知機能障害は、正常な、健康な、若年の、成人の又は老齢の集団において一時的に又は慢性的に生じ、また精神、神経、心臓血管及び免疫疾患において一時的に又は慢性的に生じるすべてのタイプの注意、学習及び記憶機能における欠損を含む。

【００７９】

本発明のさらに好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物は、医薬の製造のために使用してもよく、下記のグループから選択される疾患の予防又は治療に適している：すべてのタイプの不眠、ナルコレプシー及び過眠症、睡眠関連失調症、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸症、時差症候群、交代勤務睡眠障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群又は精神障害に関連する不眠症の他の障害を含む睡眠障害。

【００８０】

本発明の別の好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物は、医薬の製造のために使用してもよく、下記のグループから選択される疾患の予防又は治療に適している：正常な、健康な、若年の、成人の又は老齢の集団において一時的に又は慢性的に生じ、また精神、神経、心臓血管及び免疫疾患において一時的に又は慢性的に生じるすべてのタイプの注意、学習及び記憶機能における欠損を含む認知機能障害。

【００８１】

本発明の別の好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物は、医薬の製造のために使用してもよく、下記のグループから選択される疾患の予防又は治療に適している：代謝機能不全；食欲調節不全；強迫的肥満；嘔吐・過食又は神経性食欲不振症を含む摂食障害。

【００８２】

本発明の別の好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物は、医薬の製造のために使用してもよく、下記のグループから選択される疾患の予防又は治療に適している：すべてのタイプの心理的又は身体依存並びにそれらに関連する耐性及び依存因子を含む向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃。

【００８３】

本発明はまた、薬剤的に活性な量の式（Ｉ）の化合物を患者に投与することを含む、本明細書に言及した疾病又は障害の予防又は治療方法に関する。

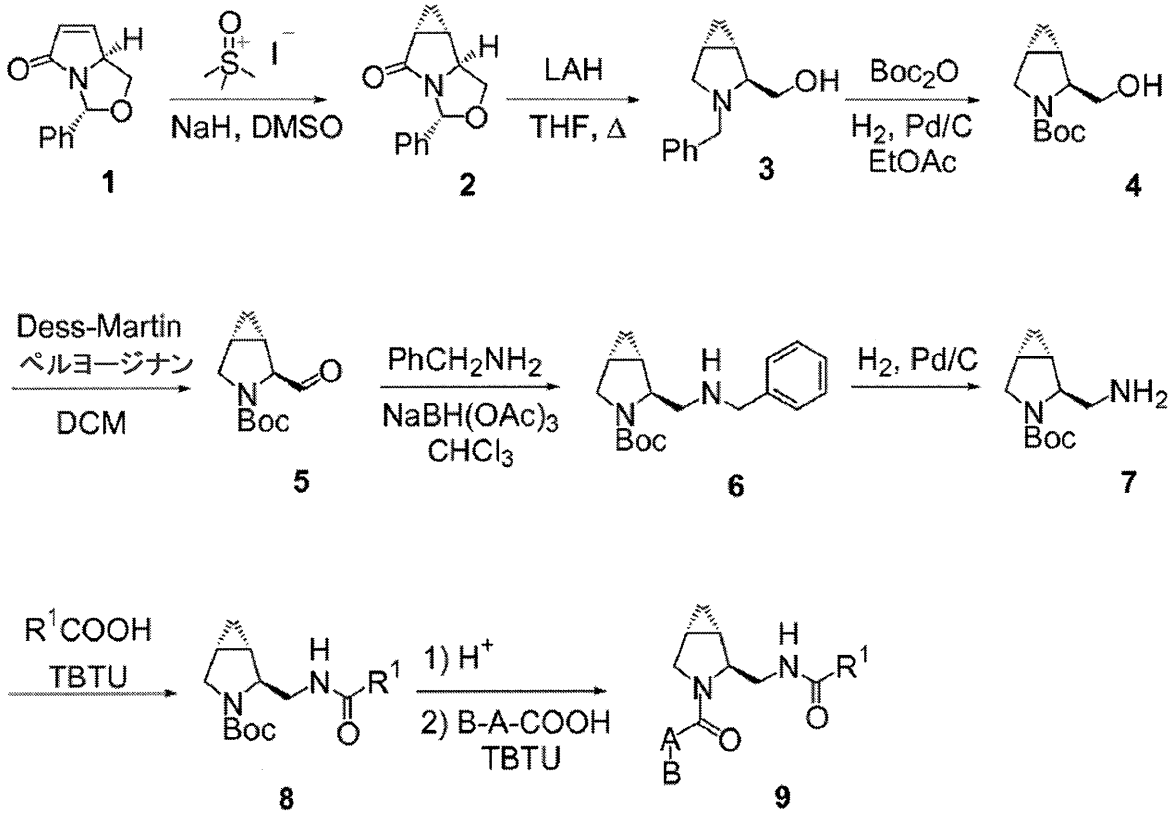
【００８４】

化合物、塩、医薬組成物、疾病等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩、疾病等をも意味することが意図されている。

【００８５】

本発明のさらなる側面は、式（Ｉ）の化合物の製造のための方法である。本発明の式（Ｉ）の化合物は、下記のスキームに概説した反応の一般的順序に従って製造することができ、該スキーム中、Ａ、Ｂ、ｎ及びR^1は、式（Ｉ）について定義された意味を有する。得られた化合物は、それ自体知られた方法により、薬学的に許容されるそれらの化合物の塩に変換してもよい。

【００８６】
一般的に、すべての化学的変換は、文献に記載され、又は下記の手順若しくは実験の部に記載された、よく知られた標準的方法論に従って遂行することができる。
【００８７】
式（Ｉ）の化合物の製造：
スキーム１に概略した式（Ｉ）のトランス－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体の合成の第一の工程は、塩基としてのＮａＨの存在下における、トリメチルスルホキソニウムヨージドを用いた、（２Ｒ，５Ｓ）－２－フェニル－３－オキサ－１－アザビシクロ［３．３．０］オクト－６－エン－８－オンのシクロプロパン化であった（J.S. Madalengoitiaら J. Org. Chem. 1999、64、547－555）。得られた三環式中間体（２）は、ＬＡＨで還元され、ベンジル－保護アルコール（３）を与えた。Ｂｏｃ－無水物の存在下における（３）の水素添加により、保護基をｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルに換え、それぞれのアルコール（４）を、例えばデス－マーチンペルヨージナンで、対応するアルデヒド（５）に酸化した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドのような還元剤の存在下における、ベンジルアミンでの（５）の還元的アミノ化の後、ベンジル基は水素化分解により除去され、第一アミン（７）を与えた。ＴＢＴＵのようなカップリング剤の存在下における、カルボン酸R^1ＣＯＯＨでの（７）のアシル化により、アミド（８）の形成が起き、このアミド（８）は、Ｂｏｃ－基の除去後、アミドカップリング（例えばＢ－Ａ－ＣＯＯＨ、ＴＢＴＵ）により、式（Ｉ）の化合物に変換された。
【００８８】
【化９】



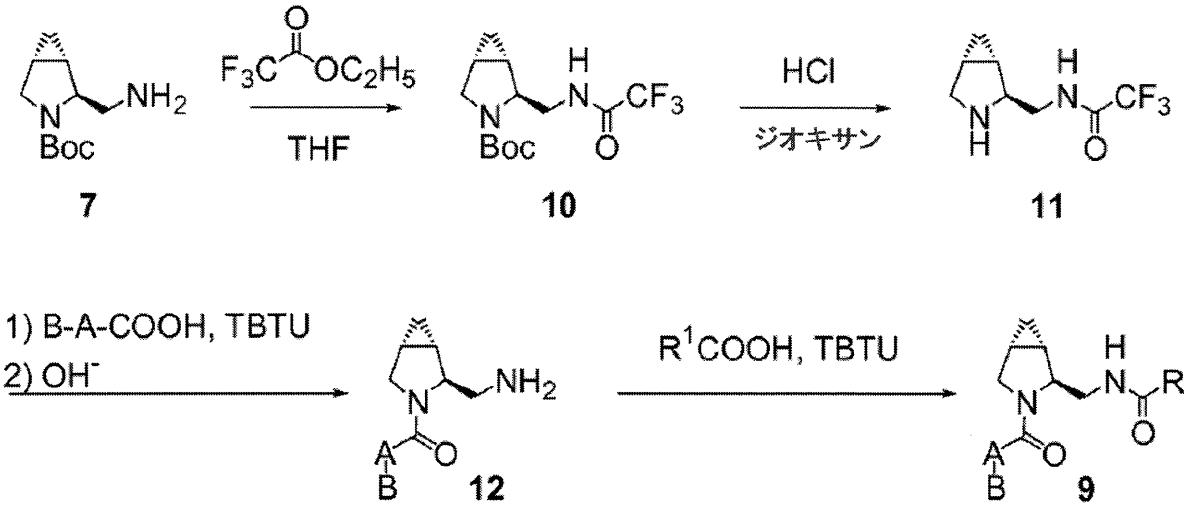
スキーム１：nが1を表す、式(I)の化合物の合成

【００８９】
式（Ｉ）の化合物への別のアプローチ（スキーム２）は、エチルトリフルオロアセテートによるアミン（７）の保護から出発し、得られたアミド（１０）は、ジオキサン等の溶媒中で、ＨＣｌ等の酸により、Ｂｏｃ－脱保護された。得られたアミン（１１）を、ＴＢＴＵ等のカップリング剤の存在下で、カルボン酸　Ｂ－Ａ－ＣＯＯＨとカップリングした

。水、ＭｅＯＨ及び／又はイソプロパノール等の溶媒又は溶媒の混合物中にて、K_2CO_3又はＮａＯＨ等の塩基を用い、トリフルオロアセチル－基を除去した後に得られたアミン（１２）を、ＤＩＰＥＡ等の塩基の存在下、ＴＢＴＵ等のカップリング剤の存在下で、又は酸クロリドR^1ＣＯＣｌを用いて、カルボン酸R^1ＣＯＯＨとカップリングし、式（Ｉ）の化合物（９）を得た。

【００９０】

【化１０】



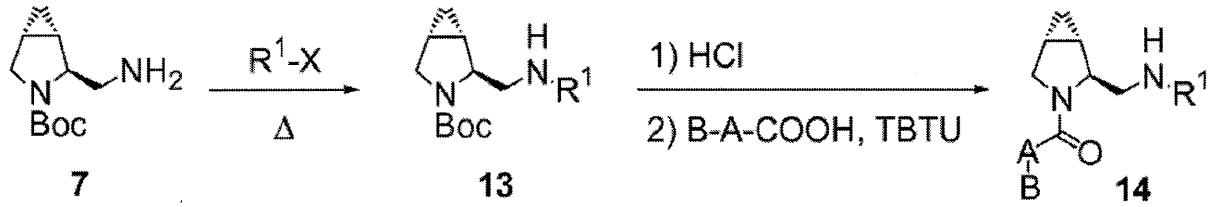
スキーム２：ｎが１を表す、式(I)の化合物の別の合成

【００９１】

ｎが整数の０を表す、式（Ｉ）の化合物は、スキーム３に従って合成してもよい。

【００９２】

【化１１】



スキーム３：ｎが0を表し、XがCl, Br又はOTfを表す、式(I)の化合物の別の合成

【００９３】

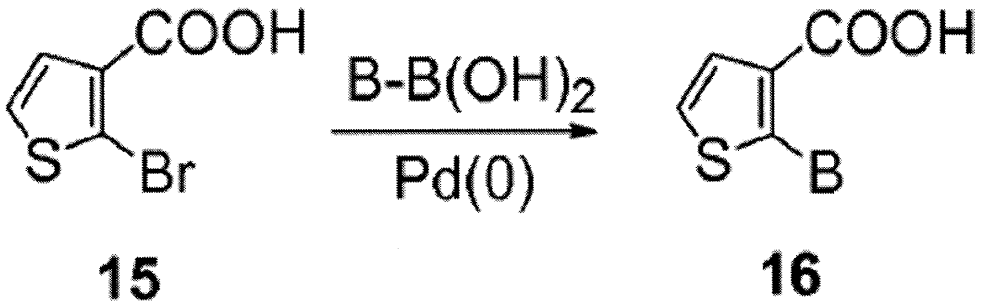
構成要素（７）から出発し、K_2CO_3及び／又はＤＩＰＥＡ等の塩基の存在下、加熱下にて、任意に適宜な金属触媒（Ｂｕｃｈｗａｌｄ－Ｈａｒｔｗｉｇ条件）の存在下で、商業的に入手可能であるか、又は既知の化合物R^1－Ｘ（式中、Ｘは、Ｃｌ、Ｂｒ又はＯＴｆを表す。）（特に、クロロ－ピリミジン誘導体のようなヘテロシクリルクロリド又はブロミド）との反応により、アミン（１３）を得てもよい。ジオキサン等の溶媒中、ＨＣｌ等の酸を用いて、Ｂｏｃ－保護基を除去した後、ＴＢＴＵ等のカップリング剤の存在下にて、酸Ｂ－Ａ－ＣＯＯＨを用いたアミドカップリングにより、式（Ｉ）の化合物（１４）を合成してもよい。

【００９４】

式Ｂ－Ａ－ＣＯＯＨのチオフェン－３－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム４に従って合成された。

【００９５】

【化１２】



15 16

スキーム４：チオフェン－３－カルボン酸誘導体の合成

【００９６】

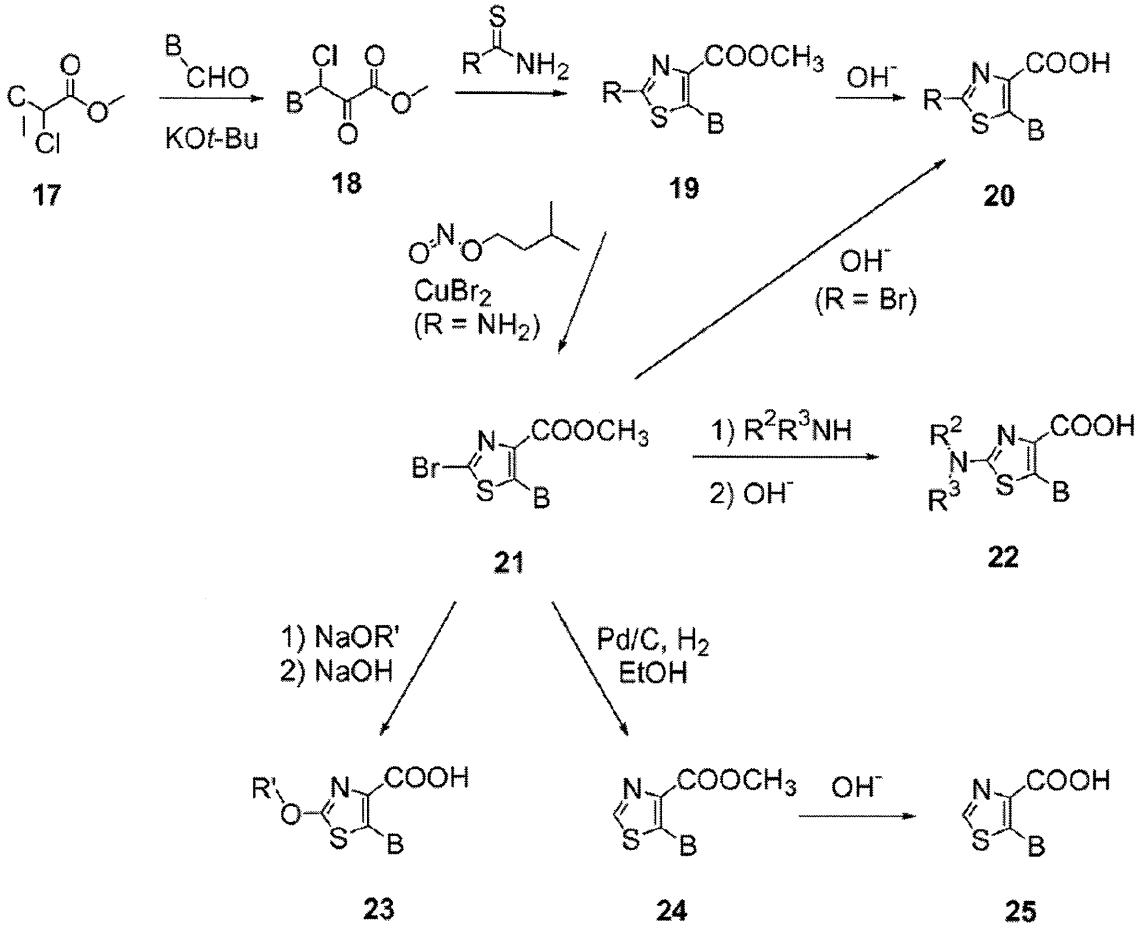
チオフェン－３－カルボン酸誘導体（１６）は、例えば、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$等のパラジウム触媒及びK_2CO_3等の塩基の存在下における、イソプロパノール若しくはトルエン又はそれらの混合物等の溶媒中での、商業的に入手可能なアリールボロン酸を用いた、２－ブロモ－チオフェン－３－カルボン酸（１５）（又は対応するエステル）のＳｕｚｕｋｉカップリング反応において合成された。同様に、３－ブロモ－チオフェン－２－カルボン酸を出発物質として、チオフェン－２－カルボン酸誘導体を合成した。

【００９７】

式Ｂ－Ａ－ＣＯＯＨのチアゾール－４－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム５に従って合成された。

【００９８】

【化１３】



スキーム５：Ｒが（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル又は－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表し、Ｒ’が（Ｃ$_{1-4}$）アルキルを表す、チアゾール－４－カルボン酸誘導体の合成

【００９９】

ＴＨＦ等の溶媒中、ＫＯｔＢｕ等の塩基の存在下で、メチルジクロロアセテート（１７；商業的に入手可能）をアルデヒドＢ－ＣＨＯと反応させることにより、３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸エステル誘導体（１８）が得られ、この化合物は、チオアミド［Ｒ＝Ｃ$_{1-4}$アルキル又は（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル］との反応において２－アルキル－又は２－シクロアルキル－置換チアゾール誘導体（１９）に、又はチオウレア（Ｒ＝ＮＲ^{2}Ｒ^{3}）との反応において２－アミノ－置換チアゾール誘導体（１９）に変換された。ＭｅＯＨ等の溶媒中での、例えばＮａＯＨの水溶液でのエステル官能基のけん化により、所望のカルボン酸（２０、Ｒ＝Ｃ$_{1-4}$アルキル、（Ｃ$_{3-6}$）シクロアルキル又はＮＲ^{2}Ｒ^{3}）が生成した。２－ブロモ－チアゾール誘導体（２１）は、例えば、ＭｅＣＮ等の溶媒中での、臭化銅（ＩＩ）の存在下における、それぞれの２－アミノ－チアゾール誘導体（１９、Ｒ＝ＮＨ$_{2}$）の亜硝酸イソアミルとの反応により得られた。エステル誘導体（２１）は、（２１）のアミン、ＨＮＲ^{2}Ｒ^{3}との反応、それに続くけん化により、２－アミノ－置換チアゾール誘導体（２２）に変換され、又はナトリウムアルコキシドとの反応、それに続くＮａＯＨ溶液でのけん化により、２－アルコキシ置換アナログ（２３）に変換された。上記のエステル（２１）のけん化により、カルボン酸（２０、Ｒ＝Ｂｒ）が生成した。加えて、２位が未置換の化合物（２５）は、木炭上パラジウムの存在下での（２１）の水素添加、それに続く中間体エステル（２４）のけん化により合成された。

【０１００】

アルデヒドＢ－ＣＨＯは商業的に入手可能であるか、又は、例えばそれぞれのカルボン酸又はそれらの異なる誘導体の還元剤による還元のような文献から知られている手順によ

り、それぞれのニトリルの還元により、又はベンジルアルコール及びそれらのヘテロシクリルアナログを酸化剤で酸化することにより合成してもよい（例えば：J. March、Advanced Organic Chemistry、4th edition、John Wiley & Sons、p. 447－449、919－920及び1167－1171）。

【０１０１】

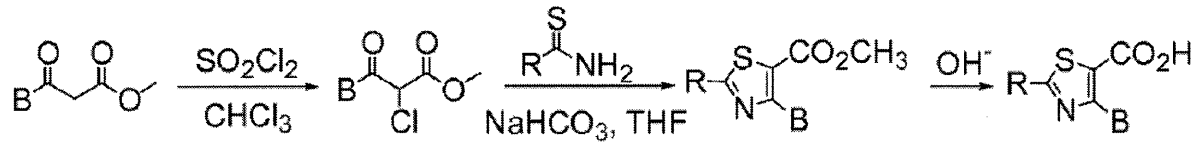
（C_{3-6}）シクロアルキル－チオアミドは、（C_{3-6}）シクロアルキル－カルボキサミドのＬａｗｅｓｓｏｎの試薬での処理により合成してもよい。

【０１０２】

式Ｂ－Ａ－ＣＯＯＨのチアゾール－５－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム６に従って合成された。

【０１０３】

【化１４】



26　27　28　29

スキーム６：Ｒが（C_{1-4}）アルキル又は（C_{3-6}）シクロアルキルを表す、チアゾール－５－カルボン酸誘導体の合成

【０１０４】

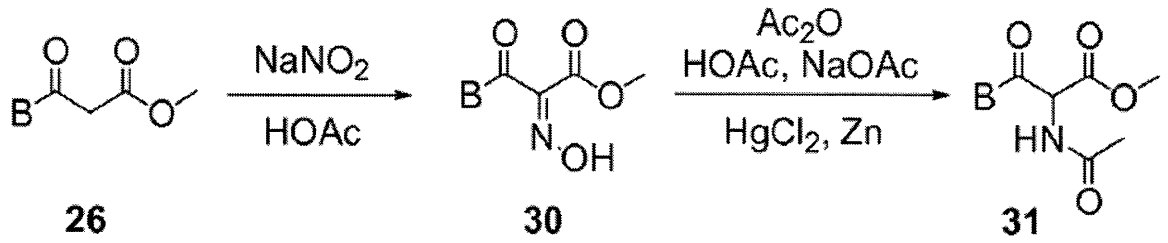
塩化スルフリルを用いた、クロロホルム中における、α－ケトエステル誘導体（２６）の塩素化により、α－クロロエステル誘導体（２７）が得られ、ＴＨＦ等の溶媒中における、そのチオアミドとの反応により、それぞれのチアゾール－５－カルボン酸エステル（２８）が得られた。これらは、例えば、ＫＯＨを用いたけん化により、水とＥｔＯＨ等の溶媒混合物中で、所望の酸（２９）に変換された。

【０１０５】

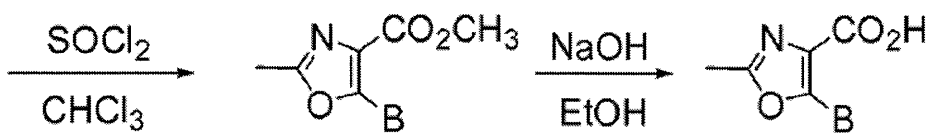
式Ｂ－Ａ－ＣＯＯＨのオキサゾール－４－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム７に従って合成された。

【０１０６】

【化１５】



26　30　31



32　33

スキーム７：オキサゾール－４－カルボン酸誘導体の合成

【０１０７】

酢酸存在下における、α－ケトエステル誘導体（２６）のＮａＮＯ$_2$との反応により、α－ヒドロキシイミノエステル誘導体（３０）が得られ、それを、ＨｇＣｌ$_2$及び亜鉛の存在下における、Ａｃ$_2$Ｏとの反応において、α－アセチルアミノエステル誘導体（３１）に変換した。ＣＨＣｌ$_3$等の溶媒中における、ＳＯＣｌ$_2$を用いた、これらの中間体の環化により、それぞれのオキサゾール－４－カルボン酸エステル誘導体（３２）が合成され、それを、上記のようにけん化して、所望の酸（３３）を得た。

【０１０８】

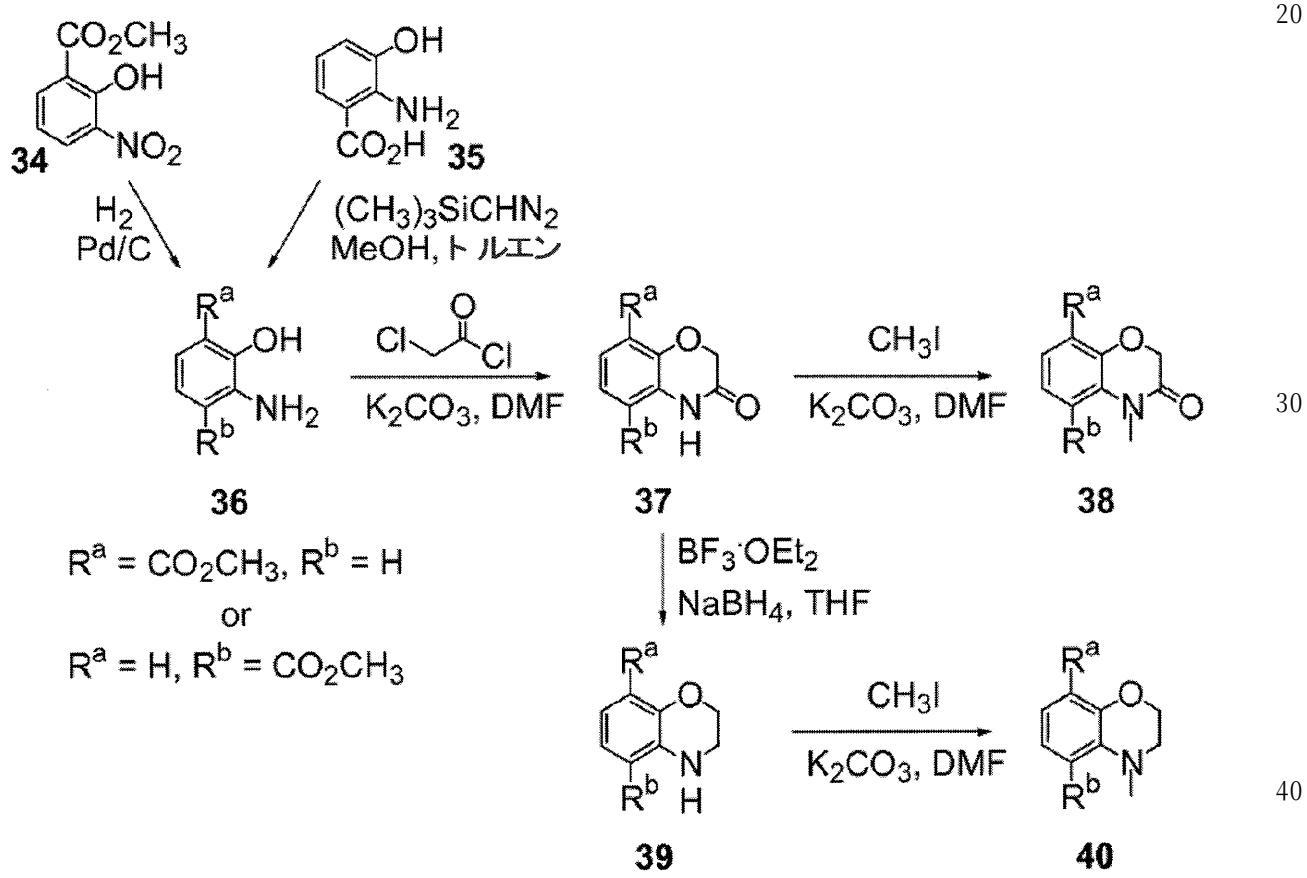
α－ケトエステル誘導体（２６）は、商業的に入手可能であるか、又は、例えば、Ｃｌａｉｓｅｎ縮合、強塩基の存在下における、芳香族及びヘテロ芳香族エステル誘導体の酢酸エステル誘導体との反応、強塩基の存在下における、アセトフェノン及びそれらのヘテロ環式アナログのメチルシアノフォーメート若しくは二炭酸ジエチルとの反応又はＲｅｆｏｒｍａｔｓｋｙ－型反応（例えば：J. March、Advanced Organic Chemistry、4th edition、John Wiley & Sons、p. 491－493及び931）等の文献において知られた手順によって合成してもよい。

【０１０９】

式Ｒ^1－ＣＯＯＨのベンゾ［１，４］オキサジン－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム８に従って合成された。

【０１１０】

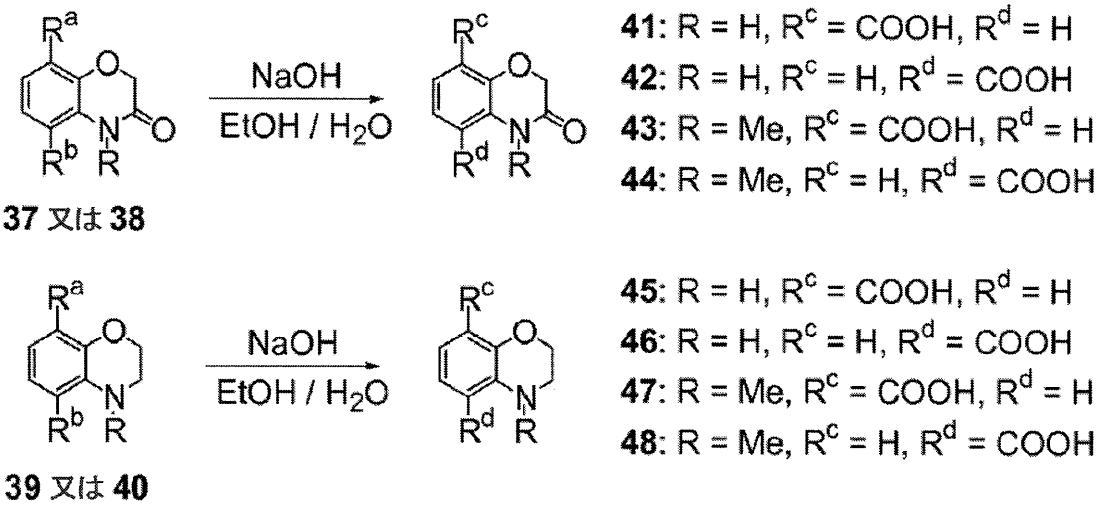
【化１６】



【０１１１】

【化１７】

エステル開裂



スキーム８：ベンゾ[１，４]オキサジン－カルボン酸誘導体の合成

【０１１２】

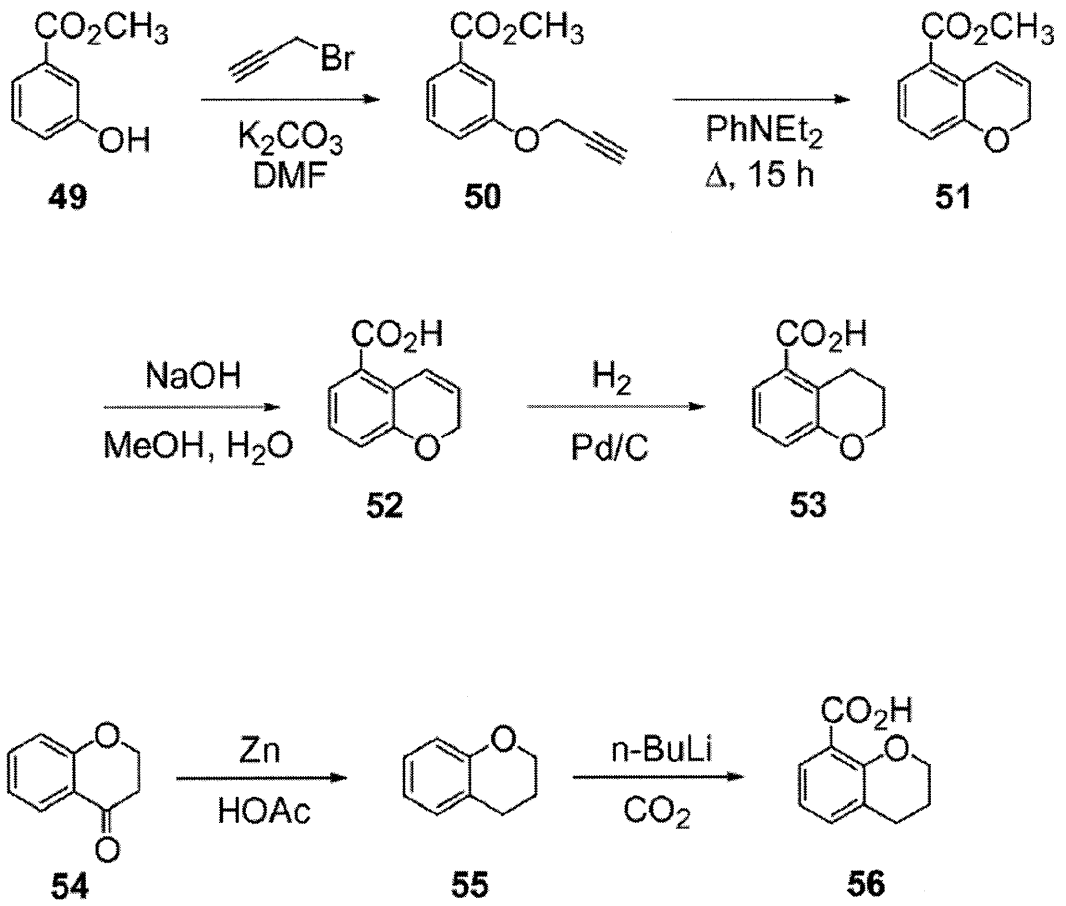
３－ニトロサリチル酸塩（商業的に入手可能）のＭｅＯＨ中における水素添加により、３－アミノ－２－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（３６、R^a＝ＣＯＯＭｅ、R^b＝Ｈ）が得られた。位置異性体（３６、R^a＝Ｈ、R^b＝ＣＯＯＭｅ）は、商業的に入手可能な３－ヒドロキシアントラニル酸の、（トリメチルシリル）ジアゾメタンによるエステル化により合成された。K_2CO_3等の塩基の存在下における、いずれかのアミノ－ヒドロキシ－安息香酸（３６）のクロロアセチルクロリドによる環化により、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン誘導体（３７）が得られ、この誘導体は、三フッ化ホウ素エチルエーテルの存在下、$NaBH_4$により、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン誘導体（３９）に還元された。化合物（３７）及び（３９）は、ＤＭＦ等の溶媒中、K_2CO_3等の塩基の存在下、ヨウ化メチルにより窒素原子をアルキル化し、それぞれのアナログ（３８）又は（４０）を得てもよい。それぞれのエステル誘導体（３７、３８、３９又は４０）の、上記のけん化により、所望の酸（４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７又は４８）が得られた。

【０１１３】

式R^1－ＣＯＯＨの　クロマン－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム９に従って合成された。

【０１１４】

【化１８】



スキーム９：クロマン－カルボン酸誘導体の合成

【０１１５】

クロマン－５－カルボン酸誘導体の合成は、K_2CO_3の存在下における、３－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（４９；商業的に入手可能）のプロパルギルブロミドによるアルキル化により、フェニルエーテル（５０）を得ることから出発した。フェニルエーテル（５０）は、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン中で加熱還流することにより環化され、クロメン誘導体（５１）を得た。カルボキシルエステルは、（５１）をＭｅＯＨ及び水中のＮａＯＨで処理することによりけん化され、得られたクロメン誘導体（５２）の水素添加により所望の酸（５３）を得た。

【０１１６】

対応するクロマン－８－カルボン酸誘導体は、４－クロマノン（５４；商業的に入手可能）を、酢酸中で亜鉛により還元し、続いて、所望の酸（５６）を得るために、中間体クロマン誘導体（５５）をｎ－ＢｕＬｉでオルト－メタル化し、そして二酸化炭素でトラップすることにより合成された。

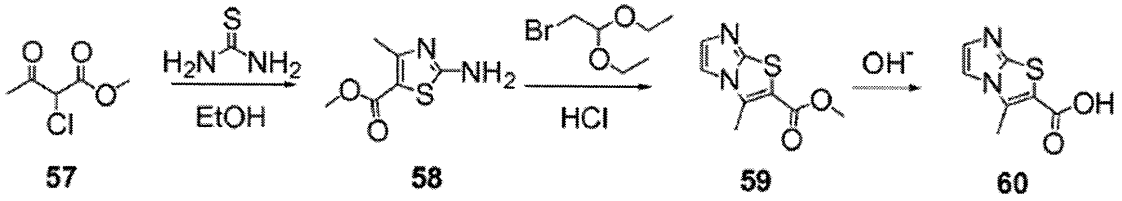
【０１１７】

式R^1－ＣＯＯＨのイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－カルボン酸誘導体は、例えば、スキーム１０に示す異なる経路の一つに従って合成された。

【０１１８】

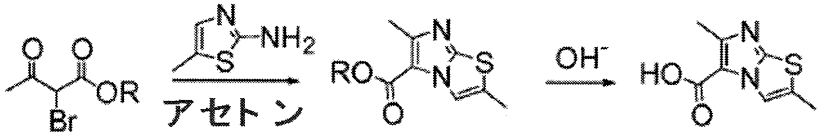
【化１９】

経路A：



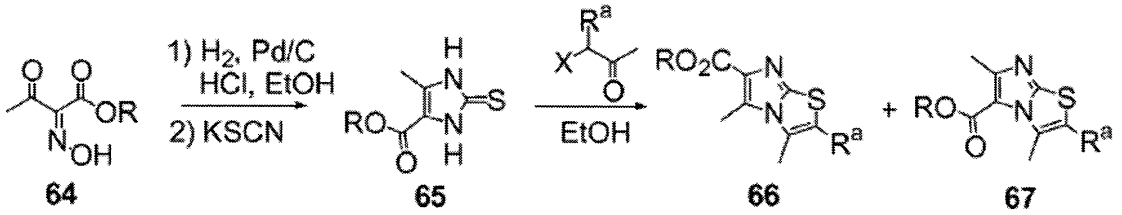
57 58 59 60

経路B：



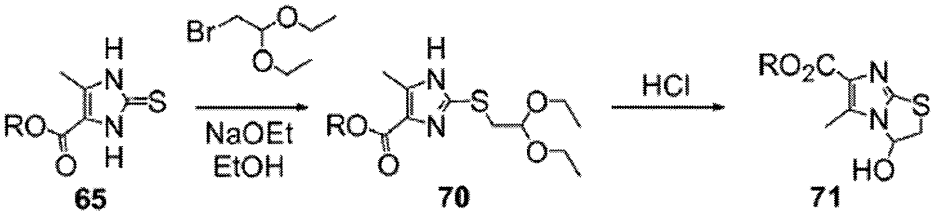
61 62 63

経路C：



64 65 66 67 68 69

経路D：



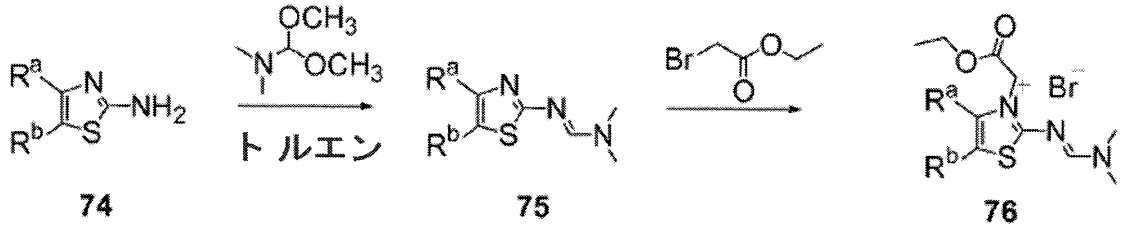
65 70 71

72 73

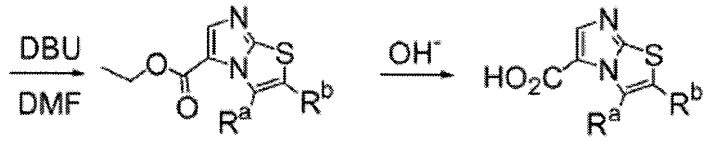
【０１１９】

【化２０】

経路E：

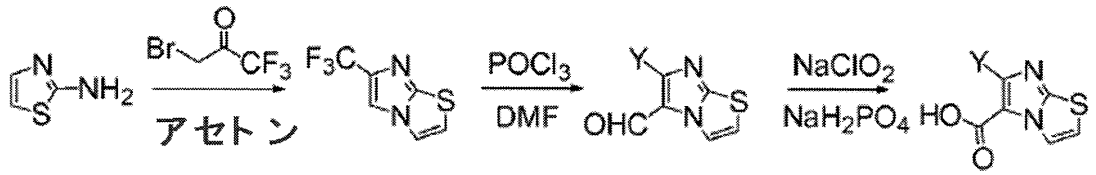


74　　75　　76



77　　78

経路F：



74　　79　　80　　81

$R^a = R^b = H$　　Y = CF_3, Cl

スキーム１０：Ｒがメチル又はエチルであり、Ｒ^{a}が水素又はメチルであり、Ｒ^{b}が水素又はメチルであり、Ｘが塩素又は臭素であり、そしてＹが塩素又はトリフルオロメチルである、イミダゾ[２，１ｂ]チアゾール－カルボン酸誘導体の合成

【０１２０】

経路Ａに従い、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－カルボン酸誘導体を、２－クロロ－３－オキソ－ブチル酸メチルエステル（５７；商業的に入手可能）から、ＥｔＯＨ等の溶媒中での、高温におけるチオ尿素との反応により合成した。得られたアミノ－チアゾール（５８）は、アルキル化、続く濃塩酸等の酸の存在下におけるブロモアセトアルデヒドジエチルアセタールでの環化により、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール誘導体（５９）に変換された。ＴＨＦ及びＭｅＯＨ等の溶媒中での、例えば、ＮａＯＨによる（５９）のけん化により、所望の酸（６０）を得た。

【０１２１】

別のアプローチ（経路Ｂ）は、アセトン等の溶媒中における、２－ブロモ－３－オキソ－酪酸エステル（６１；商業的に入手可能）の、２－アミノ－５－メチル－チアゾールとの反応により、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール誘導体（６２）を得ることから出発し、この化合物を、例えば、ＴＨＦ及びＭｅＯＨ等の溶媒中、ＮａＯＨでけん化することにより、所望の酸（６３）に変換した。

【０１２２】

酸性条件（例えば、ＥｔＯＨ中ＨＣｌ）下での、木炭上パラジウムの存在下における、２－ヒドロキシイミノ－３－オキソ－酪酸エステル（６４；商業的に入手可能）の水素添加、及び続くＫＳＣＮとの反応により、イミダゾール誘導体（６５）を得、これを、それぞれのα－ハロゲン化プロパノン又はブタノン誘導体との反応により、二つの可能な異性体（６６）及び（６７）の混合物に変換した（経路Ｃ）。クロマトグラフィーにより異性体（６６）及び（６７）を分離した後、例えば、ＴＨＦ及びＭｅＯＨ等の溶媒中での、Ｎ

ａＯＨを用いたけん化により、所望のイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－カルボン酸誘導体（６８）及び（６９）を得た。

【０１２３】

また（経路Ｄ）、イミダゾール誘導体（６５）は、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下での、ブロモアセトアルデヒドジアルキルアセタールによるアルキル化により、アセタール（７０）に変換してもよい。酸性条件下（例えば塩酸）での環化及び例えば塩化ホスホリルでの中間体（７１）の脱水によりエステル（７２）が得られ、エステル（７２）は、ＴＨＦ及びＭｅＯＨ等の溶媒中における例えばＮａＯＨでのけん化により、所望の酸（７３）に変換される。

【０１２４】

さらに別の手順（経路Ｅ）においては、それぞれのアミノ－チアゾール（７４；商業的に入手可能）は、（７４）を、トルエン等の溶媒中でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとともに加熱することにより、ホルムアミジン誘導体（７５）に変換される。エチルブロモアセテートでのアルキル化の後、それぞれの臭化チアゾリウム（７６）はＤＢＵで環化され、エステル（７７）が得られた。エステル（７７）は、ＴＨＦ及びＭｅＯＨ等の溶媒中で、例えばＮａＯＨでけん化され、所望の酸（７８）が得られた。

【０１２５】

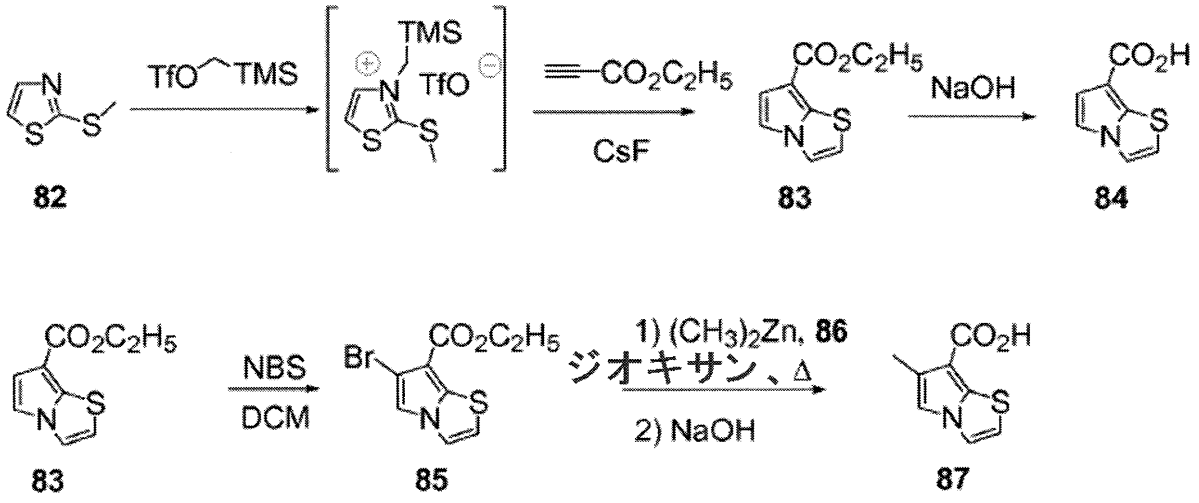
最後に、２－アミノ－チアゾールの３－ブロモ－１，１，１－トリフルオロアセトンでのアルキル化で始まる経路Ｆにより、トリフルオロメチル－置換イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール誘導体（７９）が得られ、この誘導体は、ＤＭＦ等の溶媒中における塩化ホスホリルとの反応によりホルミル化され、アルデヒド（８０）を与えた。亜塩素酸ナトリウムでのアルデヒド（７９）の酸化により、所望のイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－カルボン酸（８１、Ｙ＝ＣＦ$_3$）が得られた。同様に、商業的に入手可能な塩素化アルデヒド（８０、Ｙ＝Ｃｌ）の酸化により、対応する酸（８１、Ｙ＝Ｃｌ）が得られた。

【０１２６】

Ｒ^{1}がピロロ［２，１－ｂ］チアゾールである、式Ｒ^1－ＣＯＯＨの誘導体は、例えば、スキーム１１に示す経路に従って合成された。

【０１２７】

【化２１】



スキーム１１：ピロロ[２，１－ｂ]チアゾール－カルボン酸誘導体の合成

【０１２８】

２－メチルスルファニルチアゾール（８２、商業的に入手可能。）の、トリメチルシリルメチルトリフルオロ－メタンスルフォネートとの反応、続く、ＣｓＦの存在下における、エチルプロピオレートを用いた、得られたチアゾリニウム塩の環化により、ピロロ［２

，１－ｂ］チアゾール（８３）を得ることができる（Berry C.R.ら、Organic Letters 2007、9、21、4099－4102）。エステルは、ＮａＯＨ溶液を用いて、それぞれの酸（８４）にけん化してもよく、又はＮＢＳを用いて、エチルエステル誘導体（８５）に臭素化してもよい。触媒量の［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８６）の存在下における、ジメチル亜鉛を用いた、（８５）のＮｅｇｉｓｈｉ－型カップリングにおいて、臭素原子をメチル基で置換することができ、ＥｔＯＨ／水等の溶媒混合物中での、ＮａＯＨ等の塩基を用いたけん化の後、酸誘導体（８７）が得られる。

【０１２９】

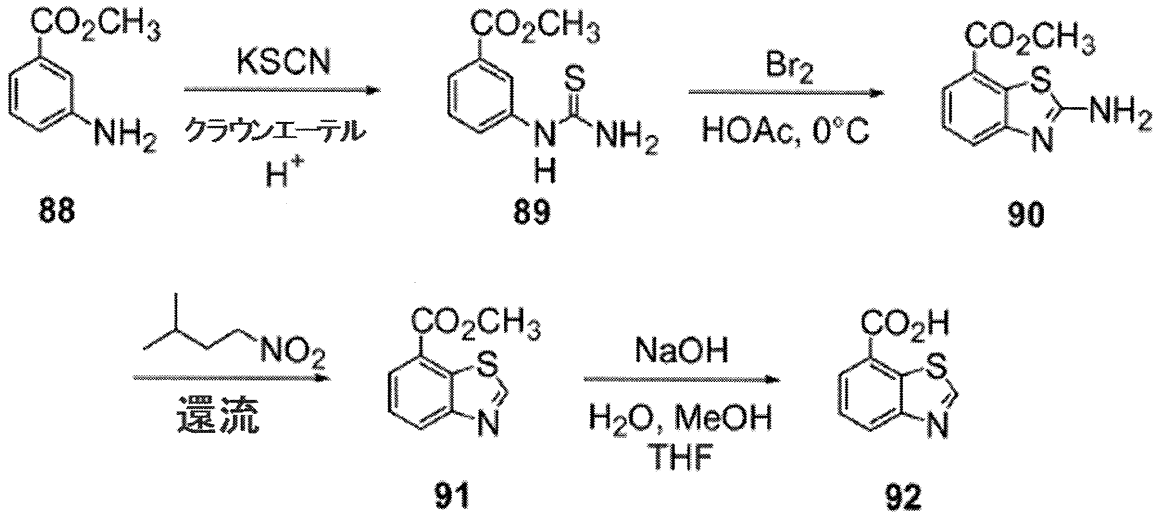
R^1がベンゾチアゾールである式R^1－ＣＯＯＨの誘導体は、例えば、スキーム１２に示す経路に従って合成された。

【０１３０】

３－アミノ－安息香酸メチルエステル（８８）のＫＳＣＮとの反応により、それぞれのチオウレア誘導体（８９）が得られ、これは、酢酸等の酸の中で、臭素等の酸化剤で処理することにより環化され、２－アミノ－ベンゾチアゾール誘導体（９０）を与えた。アミノ基は、例えば、亜硝酸イソアミルで除去することができ、エステル誘導体（９１）を与え、これは、水、ＭｅＯＨ及びＴＨＦ等の溶媒中において、水酸化ナトリウム等の塩基で、酸誘導体（９２）にけん化された。

【０１３１】

【化２２】



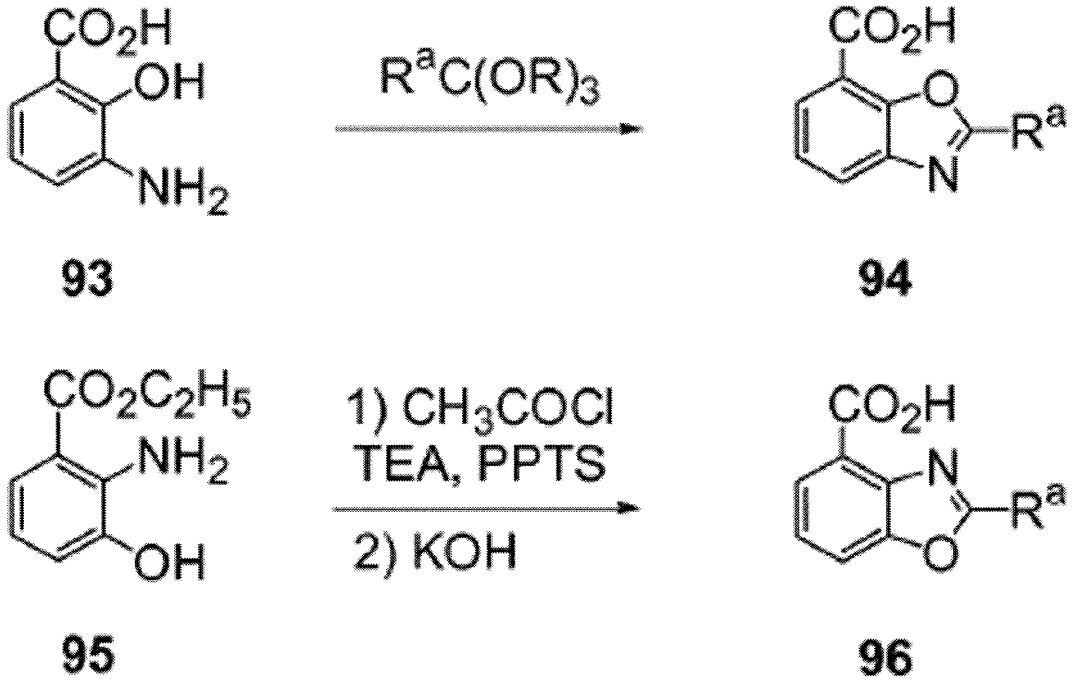
スキーム１２：ベンゾチアゾール－カルボン酸誘導体の合成

【０１３２】

R^1がベンズオキサゾールである式R^1－ＣＯＯＨの誘導体は、例えば、スキーム１３に示された経路に従って合成された。

【０１３３】

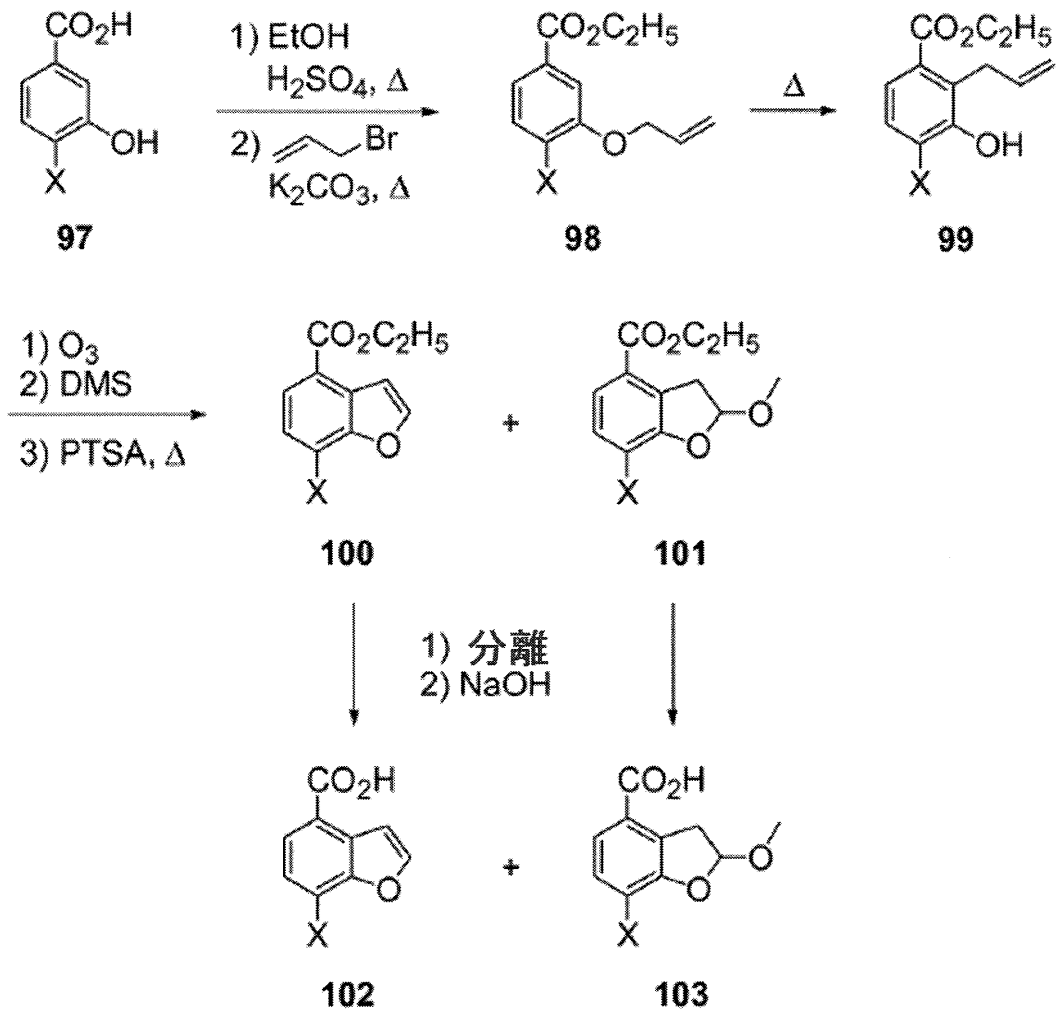
【化２３】



スキーム１３：Ｒがメチル又はエチルであり、Ｒ^{a}が水素又はメチルである、ベンズオキサゾール－カルボン酸誘導体の合成

【０１３４】
３－アミノサリチル酸（９３）の、それぞれのオルトエステル誘導体との反応により、所望のベンゾオキサゾール－７－カルボン酸誘導体（９４）を得ることができた。反応は、ＰＴＳＡ等の酸の添加により触媒してもよい。それぞれのベンゾオキサゾール－４－カルボン酸誘導体（９６）は、２－アミノ－３－ヒドロキシ－安息香酸の、オルト－エステル誘導体との反応により、同様に合成できた。別の手順においては、ベンズオキサゾール－４－カルボン酸誘導体（９６）は、ＴＥＡ及びＰＰＴＳの存在下、高温における、２－アミノ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステル［（９５）、J. Reisch、G. M. K. B. Gunaherath Monatshefte fuer Chemie、1988、119、1169－1178］の、塩化アセチルとの反応、続く、ＭｅＯＨ／水等の溶媒混合物中での、ＫＯＨ等の塩基を用いた、得られたエステルのけん化により合成できた。
【０１３５】
Ｒ^{1}がベンゾフランである式Ｒ^{1}－ＣＯＯＨの誘導体は、例えば、スキーム１４に示された経路に従って合成された。
【０１３６】

【化２４】



スキーム１４：Ｘが臭素又は塩素である、
ベンゾフラン－カルボン酸誘導体の合成

【０１３７】

それぞれの３－ヒドロキシ－安息香酸（９７）は、酸－触媒条件下（例えば、硫酸）での、ＥｔＯＨ等のアルコールによる処理、続く、アセトン等の溶媒中における、K_2CO_3等の塩基の存在下での、臭化アリルを用いたフェノールのアリル化により、エステル誘導体（９８）に変換された。Ｃｌａｉｓｅｎ再構成において、（９８）は、加熱により、アリル－置換エステル（９９）に変換され、これを、ＤＣＭ及びＭｅＯＨ等の溶媒混合物中での、低温（例えば、－７８℃）におけるオゾン分解、続く、例えばジメチル－スルフィドを用いた還元後処理により、環化した。例えばＰＴＳＡを用いた酸触媒脱水の後、副生成物（１０１）が混じったベンゾフラン誘導体（１００）が得られた。例えばクロマトグラフィーにより両化合物を分離した後、純粋なエステル誘導体を、水及び／又はＭｅＯＨ等の溶媒又は溶媒の混合物中において、ＮａＯＨ等の塩基でけん化し、それぞれのカルボン酸（１０２）及び（１０３）を得た。

【０１３８】

試験の部

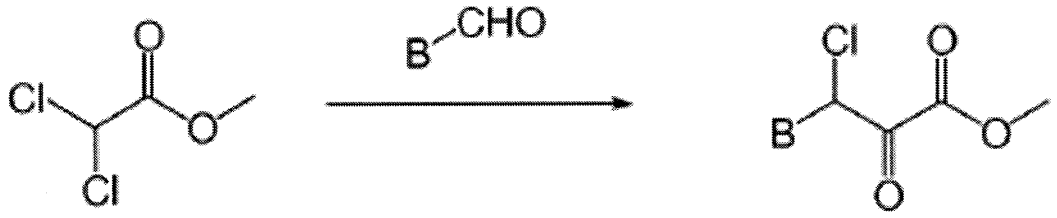
（この項において、及び明細書の上記の部分において使用される）略語：

Ａｃ　　アセチル（例えば、ＨＯＡｃでは＝酢酸又はAc_2O＝無水酢酸）

ａｑ　　水性

Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン
ＣＨＯ　チャイニーズハムスター卵巣
ｃｏｎｃ．　濃縮された
ｄ　日
ＤＢＵ　１，８－ジアザビシクロ－［５．４．０］－ウンデス－７－エン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳ　ジメチルスルフィド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルフォキシド
ｅｑ　当量
ＥＳ　電子スプレー
Ｅｔ　エチル（例えば、ＮａＯＥｔでは　＝ナトリウムエトキシド）
エーテル　ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
ＦＣ　シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー
ＦＣＳ　ウシ胎児血清
ＦＬＩＰＲ　蛍光イメージングプレートリーダー
ｈ　時間
ＨＢＳＳ　ハンクス平衡塩溶液
ＨＥＰＥＳ　４－（２－ヒドロキシエチル）－ピペリジン－１－エタンスルホン酸
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＫＯｔＢｕ　カリウムｔｅｒｔ．ブトキシド
ＬＡＨ　水素化リチウムアルミニウム
ＬＣ　液体クロマトグラフィー
Ｍ　モル
Ｍｅ　メチル
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分
ＭＳ　質量分析
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
Ｐｈ　フェニル
ＰＰＴＳ　ピリジニウム－パラ－トルエンスルフォネート
ｐｒｅｐ．　分取用
ＰＴＳＡ　パラ－トルエンスルホン酸一水和物
ＲＴ　室温
ｓａｔ　飽和
t_R　保持時間
ＴＢＭＥ　ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル
ＴＢＴＵ　Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩
ＴＥＡ　トリエチルアミン
Ｔｆ　トリフルオロメタンスルフォニル（例えば、ＴｆＯでは＝トリフルオロメタンスルフォニルオキシ）
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン
ＴＭＳ　　トリメチルシリル
【０１３９】
Ｉ－化学
以下の実施例は、本発明の薬理学的に活性を有する化合物の製造を説明するが、本発明の範囲をまったく限定するものではない。
【０１４０】
温度はすべて℃で示した。
化合物は、^{1}Ｈ－ＮＭＲによって：３００ＭＨｚ　Ｖａｒｉａｎ　Ｏｘｆｏｒｄ又は４００ＭＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅによって；化学シフトは、使用する溶媒と関連して、ｐｐｍで示してある；多重度：ｓ＝一重項、ｄ＝二重項、ｔ＝三重項、ｍ＝多重項、ｂ＝広域、結合定数はＨｚで示してある；
ＬＣ－ＭＳによって：ＤＡＤ及びＭＳ検知を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１１００シリーズ（ＭＳ：Ｆｉｎｎｉｇａｎ　シングル　四重極）；
カラム（４．６ｘ５ｍｍ、５ｍ）：Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ－ＡＱ、Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｘｔｅｎｄ　Ｃ１８又は水ｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８；
条件（特に言及しない限り酸性勾配を使用）：
塩基性：溶出液Ａ：ＭｅＣＮ、溶出液Ｂ：濃$ＮＨ_{3}$水溶液（１．０ｍＬ／Ｌ）、５％から９５％$ＣＨ_{3}ＣＮ$、流速４．５ｍＬ／ｍｉｎ；
酸性：溶出液Ａ：ＭｅＣＮ、溶出液Ｂ：ＴＦＡ水溶液（０．４ｍＬ／Ｌ）、５％から９５％$ＣＨ_{3}ＣＮ$、流速４．５ｍＬ／ｍｉｎ；
$ｔ_{R}$は分で示してある；式（Ｉ）の化合物の幾つかの実施例において見られるように、回転異性体の部分分離の場合は、二つの保持時間を示してある。
特徴付けてある。
【０１４１】
化合物は、ＦＣにより、又はＭｅＣＮ／水勾配を用い、ギ酸又はアンモニアを添加した、ＲＰ－$Ｃ_{18}$ベースのカラムを用いた分取用ＨＰＬＣにより精製される。
【０１４２】
Ａ．　前駆体及び中間体の製造：
Ａ．１　チアゾール－４－カルボン酸誘導体の合成
Ａ．１．１　３－クロロ－２－オキソ－プロピオンエステル誘導体の合成
（一般的手順）
【０１４３】
【化２５】



【０１４４】
それぞれのアルデヒド（３３８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）及びジクロロ酢酸メチル（３３８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のＴＨＦ（１００ｍｌ）中の溶液を、ＫＯｔＢｕ（３３５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のＴＨＦ（４２０ｍｌ）中の冷（－６０℃）懸濁液に滴下する。４ｈ後、混合物をＲＴにし、一晩攪拌し、真空濃縮する。ＤＣＭ及び氷冷水を添加し、層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出する。合わせた有機層をを氷冷水及び塩水で洗浄し、$ＭｇＳＯ_{4}$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の３－クロロ－２－オキソ－プロピオンエステル誘導体を得、それをさらに精製することなく使用する。
【０１４５】

３－クロロ－２－オキソ－３－ｏ－トリル－プロピオン酸メチルエステル
２－メチル－ベンズアルデヒドのジクロロ酢酸メチルとの反応により製造。
【０１４６】
３－クロロ－２－オキソ－３－ｍ－トリル－プロピオン酸メチルエステル
３－メチル－ベンズアルデヒドのジクロロ酢酸メチルとの反応により製造。
【０１４７】
３－クロロ－２－オキソ－３－ｐ－トリル－プロピオン酸メチルエステル４－メチル－ベンズアルデヒドのジクロロ酢酸メチルとの反応により製造。
【０１４８】
３－クロロ－３－（４－エチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
４－エチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１４９】
３－クロロ－３－（３－メトキシ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－メトキシ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５０】
３－クロロ－３－（２－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
２－フルオロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５１】
３－クロロ－３－（３－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－フルオロ－ベンズアルデヒドのジクロロ酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５２】
３－クロロ－３－（４－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
４－フルオロ－ベンズアルデヒドのジクロロ酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５３】
３－クロロ－３－（３－クロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－クロロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５４】
３－クロロ－２－オキソ－３－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－プロピオン酸メチルエステル
３－トリフルオロメチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５５】
３－クロロ－３－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３，４－ジメチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５６】
３－クロロ－３－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
２，３－ジメチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５７】
３－クロロ－３－（２，４－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
２，４－ジメチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５８】
３－クロロ－３－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル

３，５－ジメチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１５９】
３－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－ブロモ－４－フルオロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６０】
３－クロロ－３－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３，４－ジクロロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６１】
３－クロロ－３－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３，４－ジフルオロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６２】
３－クロロ－３－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－フルオロ－４－メチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６３】
３－クロロ－３－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６４】
３－クロロ－３－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－フルオロ－２－メチル－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６５】
３－クロロ－２－オキソ－３－フェニル－プロピオン酸メチルエステル
ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６６】
３－（３－ブロモ－フェニル）－３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル

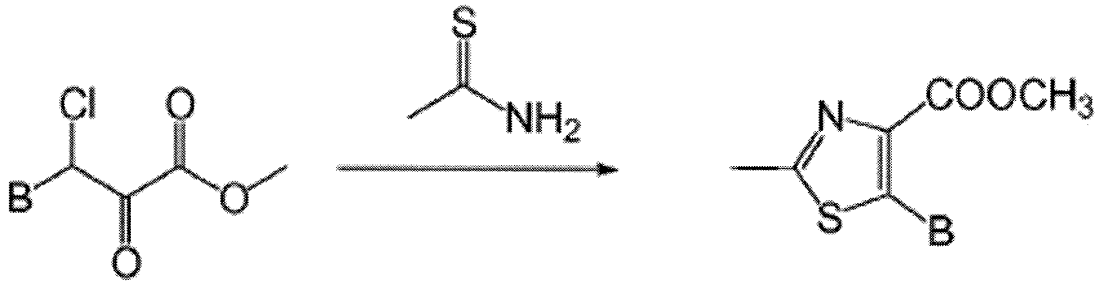
３－ブロモ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６７】
３－（４－ブロモ－フェニル）－３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル

４－ブロモ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６８】
３－クロロ－３－（４－シアノ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル

４－シアノ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１６９】
３－クロロ－３－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル

２，３－ジクロロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１７０】

３－クロロ－３－（３－ニトロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
３－ニトロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１７１】
３－クロロ－３－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル
２－クロロ－６－フルオロ－ベンズアルデヒドのジクロロ－酢酸メチルとの反応により製造。
【０１７２】
Ａ．１．２　チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体の合成
（一般的手順）
【０１７３】
【化２６】



【０１７４】
チオアセタミド（１３２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のＭｅＣＮ（２５０ｍｌ）中の溶液を、それぞれの３－クロロ－２－オキソ－プロピオンエステル誘導体（１３２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）及びモレキュラー・シーヴ（４Å、１２ｇ）のＭｅＣＮ（６０ｍｌ）中の混合物に添加する。５ｈ撹拌した後、混合物を氷浴中で冷却し、得られた沈殿物をろ過する。残渣を冷ＭｅＣＮで洗浄し、乾燥し、ＭｅＯＨ（２８０ｍｌ）中に溶解し、５０℃で６ｈ撹拌する。溶媒を真空除去して、所望のチアゾール誘導体を、白色の固体として得る。モレキュラー・シーヴの存在は、しばしば、反応を首尾よく行うのに必ずしも必要ではない。
【０１７５】
２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－２－オキソ－３－ｏ－トリル－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．１。
【０１７６】
２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－２－オキソ－３－ｍ－トリル－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．０。
【０１７７】
２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－２－オキソ－３－ｐ－トリル－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．２。
【０１７８】
５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（４－エチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６２．１。

【０１７９】

５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（２－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５２．０。

【０１８０】

５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５２．１。

【０１８１】

５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（４－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝２．７５（ｓ，３Ｈ）；３．８４（ｓ，３Ｈ）；７．１０（ｍ２Ｈ）；７．４７（ｍ，２Ｈ）。

【０１８２】

２－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０２．２。

【０１８３】

５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３－クロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６８．０。

【０１８４】

５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６２．３。

【０１８５】

２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－２－オキソ－３－フェニル－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．３。

【０１８６】

５－（３－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

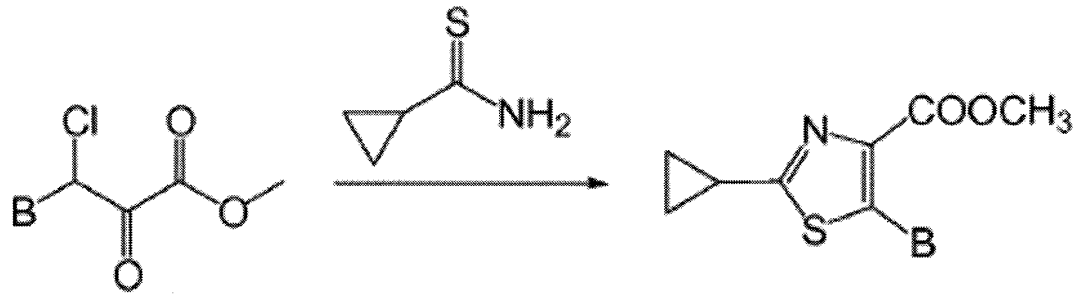
３－（３－ブロモ－フェニル）－３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．００ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$＝３１２．０。
【０１８７】
５－（４－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－（４－ブロモ－フェニル）－３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１２．１。
【０１８８】
５－（４－シアノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（４－シアノ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５９．０。
【０１８９】
５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０２．２。
【０１９０】
５－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６２．３。
【０１９１】
５－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６６．３。
【０１９２】
５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－３－クロロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３０．２。
【０１９３】
５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０２．２。
【０１９４】
５－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７０．３。

【０１９５】
５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．００ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６６．０。
【０１９６】
５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６２．３。
【０１９７】
５－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１９．８。
【０１９８】
５－（２，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（２，４－ジメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６２．３。
【０１９９】
５－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８６．２。
【０２００】
２－メチル－５－（３－ニトロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３－ニトロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７９．３。
【０２０１】
Ａ．１．３　２－シクロプロピル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体の合成
シクロプロパンカルボチオ酸アミドの合成
２，４－ビス－（４－メトキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジホスフェタン２，４－ジスルフィド（Ｌａｗｅｓｓｏｎ試薬、１７３ｍｍｏｌ）を、シクロプロパンカルボキサミド（１７３ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５０ｍｌ）中の混合物に添加する。反応混合物を還流下、３ｈ撹拌し、真空濃縮し、エーテル（５００ｍｌ）及び水（５００ｍｌ）で希釈する。層を分離し、水層をエーテル（２５０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝０．８１－０．８８（ｍ，２Ｈ）；０．９６－１．００（ｍ、２Ｈ）；２．００（ｔｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｊ＝４．３Ｈｚ、１Ｈ）；９．２３（ｂｓ、１Ｈ）；９．３３（ｂｓ，１Ｈ）。

【０２０２】
２－シクロプロピル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体の合成（一般的手順）
【０２０３】
【化２７】



【０２０４】
シクロプロパンカルボチオ酸アミド（３３．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のＭｅＣＮ（４５ｍｌ）中の溶液を、それぞれの３－クロロ－２－オキソ－プロピオンエステル誘導体（３３．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）及び$NaHCO_3$（１０２ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ）のＭｅＣＮ（４５ｍｌ）中の混合物に添加する。ＲＴで２ｄ撹拌した後、混合物を真空濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍｌ）及び水（１５０ｍｌ）で希釈する。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮する。残渣をＭｅＯＨ（７０ｍｌ）中に溶解し、濃縮H_2SO_4（０．１８ｍｌ）で処理する。混合物を６０℃で１６ｈ撹拌し、真空濃縮して、それぞれの粗生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。
【０２０５】
２－シクロプロピル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－２－オキソ－３－フェニル－プロピオン酸メチルエステルのシクロプロパンカルボチオ酸アミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６０．５。
【０２０６】
２－シクロプロピル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－２－オキソ－３－ｍ－トリル－プロピオン酸メチルエステルのシクロプロパンカルボチオ酸アミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．３。
【０２０７】
５－（４－シアノ－フェニル）－２－シクロプロピル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（４－シアノ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのシクロプロパンカルボチオ酸アミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．００ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８５．０。
【０２０８】
２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのシクロプロパンカルボチオ酸アミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７８．０。
【０２０９】
２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのシクロプロパンカルボチオ酸アミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９２．１。

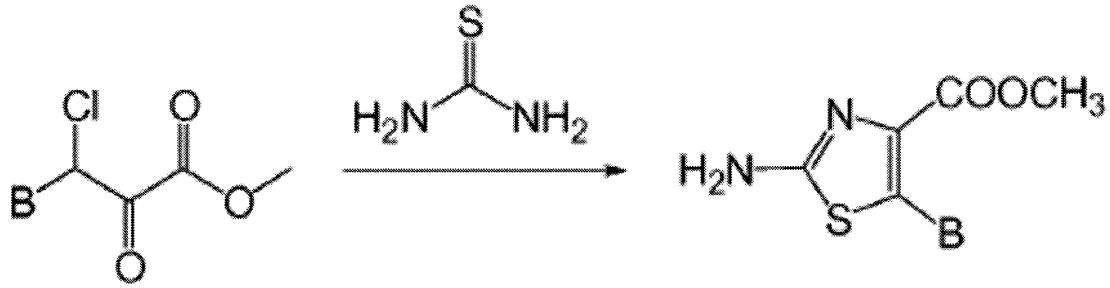
【０２１０】

Ａ．１．４　２－アミノ－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体の合成

（一般的手順）

【０２１１】

【化２８】



【０２１２】

それぞれの３－クロロ－２－オキソ－プロピオンエステル誘導体（２２．１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のアセトン（２５ｍｌ）中の溶液を、チオウレア（２２．１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のアセトン（４５ｍｌ）中の懸濁液に添加する。混合物を５７℃（温浴の温度）に加熱し、２４ｈ撹拌し、半分の体積になるまで濃縮する。得られた懸濁液をろ過し、残渣をアセトンで洗浄する。乾燥後、所望のアミノ－チアゾール誘導体を固体として得る。

【０２１３】

２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－２－オキソ－３－ｍ－トリル－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４９．０。

【０２１４】

２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５２．９。

【０２１５】

２－アミノ－５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（２－フルオロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５３．２。

【０２１６】

２－アミノ－５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

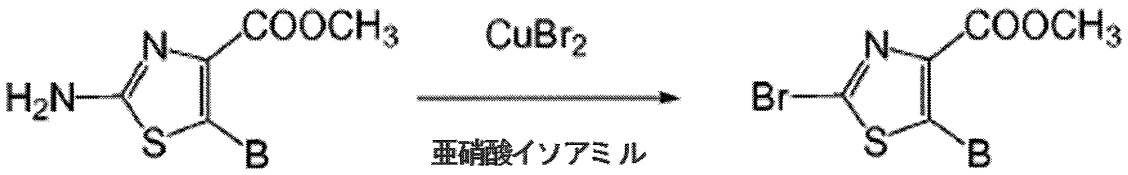
３－クロロ－３－（３－メトキシ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６５．３。

【０２１７】

２－アミノ－５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

３－クロロ－３－（３－クロロ－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝

２６９．２。
【０２１８】
２－アミノ－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－３－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０３．３。
【０２１９】
２－アミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
３－クロロ－２－オキソ－３－フェニル－プロピオン酸メチルエステルのチオウレアとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３５．１。
【０２２０】
Ａ．１．５　２－ブロモ－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体の合成
（一般的手順）
【０２２１】
【化２９】



【０２２２】
窒素雰囲気下、１５℃にて、それぞれの２－アミノ－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（７．１０ｍｍｏｌ）を、$CuBr_2$（７．１０ｍｍｏｌ）及び亜硝酸イソアミル（１０．６ｍｍｏｌのＭｅＣＮ（３０ｍｌ）中の混合物に、少しずつ滴下する。混合物を１５℃で２０ｍｉｎ、４０℃で３０ｍｉｎ、そして６５℃で９０ｍｉｎ撹拌する。溶媒を真空除去し、粗生成物をＦＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ又はＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製するか、又は、さらなる精製を行うことなく使用する。
【０２２３】
２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの$CuBr_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１１．８。
【０２２４】
２－ブロモ－５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
２－アミノ－５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの$CuBr_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１６．１。
【０２２５】
２－ブロモ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル
２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの$CuBr_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１６．０。
【０２２６】
２－ブロモ－５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－アミノ－５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのＣｕＢｒ$_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_R$＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２８．２。

【０２２７】

２－ブロモ－５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－アミノ－５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのＣｕＢｒ$_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_R$＝１．００ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３２．２。

【０２２８】

２－ブロモ－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－アミノ－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのＣｕＢｒ$_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_R$＝１．０３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６６．２。

【０２２９】

２－ブロモ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－アミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのＣｕＢｒ$_2$及び亜硝酸イソアミルとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_R$＝１．０７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９７．９。

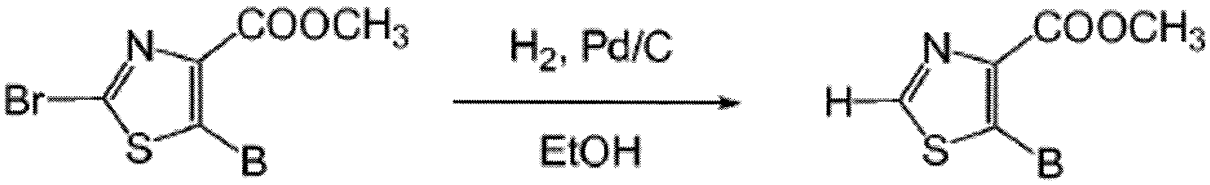
【０２３０】

Ａ．１．６　２位に置換基を有さないチアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体の合成

（一般的手順）

【０２３１】

【化３０】



【０２３２】

それぞれの２－ブロモ－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（３．１７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍｌ）中の溶液／懸濁液を、Ｐｄ／Ｃ（６００ｍｇ、１０％）のＥｔＯＨ（２０ｍｌ）中の懸濁液に添加し、水素雰囲気下（１ｂａｒ）で１８ｈ撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。

【０２３３】

５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_R$＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３３．９。

【０２３４】

５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_R$＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．０。

【０２３５】

５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．１。

【０２３６】

５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．１。

【０２３７】

５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５０．１。

【０２３８】

５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５３．９。

【０２３９】

５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル

２－ブロモ－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの水素化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．０。

【０２４０】

Ａ．１．７　５－（３－アミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの合成

鉄粉（５３．７ｍｍｏｌ）を、２－メチル－５－（３－ニトロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（４４．１ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（２２１ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（１００ｍｌ）及び水（５０ｍｌ）の混合物中の懸濁液に添加する。混合物を８０℃で４ｈ撹拌し、鉄粉（５３．７ｍｍｏｌ）を添加し、加熱をさらに３ｈ継続する。３回目の鉄粉（２６．８ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物をさらに３ｈ、８０℃にて加熱し、ＲＴに冷却し、ＤＣＭで希釈し、セライトを通してろ過する。残渣をＤＣＭ及び水で洗浄し、ろ液を真空濃縮する。ｓａｔ．$NaHCO_3$水溶液及びＤＣＭを添加し、層を分離する。有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４９．４。

【０２４１】

Ａ．１．８　５－（３－メタンスルホニルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの合成

メタンスルホニルクロリド（５．２７ｍｍｏｌ）及び４－メチルモルホリン（４．８６ｍｍｏｌ）を、５－（３－アミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（４．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍｌ）中の溶液に連続的に添加する。２ｈの撹拌の後、水を添加し、層を分離し、水層をＤＣＭで１回抽出する。合わせた有機層をクエン酸（１０％水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２７．２。

【０２４２】

Ａ．１．９　５－（３－アセチルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルの合成

ＴＥＡ（１４．２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（４．０５ｍｍｏｌ）を、５－（３－アミノ－

フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（４．０５ｍｍｏｌ）の無水酢酸（２５ｍｌ）中の溶液に連続的に添加する。３０ｍｉｎ撹拌した後、ＥｔＯＡｃ及び水を添加し、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで１回抽出する。合わせた有機層をｓａｔ．NH_4Cl水溶液、ｓａｔ．$NaHCO_3$水溶液及び水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをエーテルで希釈する。得られた懸濁液をろ過する。残渣をエーテルで洗浄し、真空乾燥して所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９１．３。

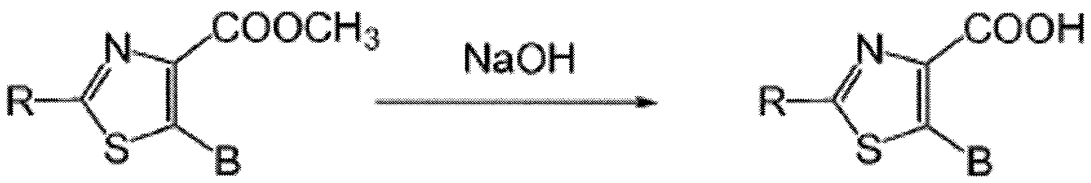
【０２４３】

Ａ．１．１０　チアゾール－４－カルボン酸誘導体の合成

（一般的手順）

【０２４４】

【化３１】



【０２４５】

それぞれのチアゾール－４－カルボン酸エステル（９６．２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１５０ｍｌ）、及びＭｅＯＨとイソプロパノール（５０ｍｌ）のいずれかとの混合物中の溶液を、ＮａＯＨ水溶液（１．０Ｍ、１９２ｍｌ）で処理する。３ｈ撹拌した後、白色の懸濁液が生成し、有機揮発物を真空除去する。残った混合物を水（１００ｍｌ）で希釈し、氷浴中で冷却し、塩酸（１．０Ｍ）の添加により酸性（ｐＨ＝３－４）にする。懸濁液をろ過し、残渣を冷水で洗浄する。乾燥後、所望の酸を白色の固体として得る。

【０２４６】

２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．３。

【０２４７】

２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．０。

【０２４８】

２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．０。

【０２４９】

５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．０。

【０２５０】

５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．３。

【０２５１】

５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．１。

【０２５２】

５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝２．６７（ｓ、３Ｈ）；７．２７（ｍ、２Ｈ）；７．５３（ｍ、２Ｈ）；１２．８９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）。

【０２５３】

２－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸

２－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．０。

【０２５４】

５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５４．０。

【０２５５】

５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．３。

【０２５６】

２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３５．０。

【０２５７】

２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸

２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３９．１。

【０２５８】

２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．５７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９７．８。

【０２５９】

２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸

２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．３。

【０２６０】

５－（３－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（３－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９７．８

。
【０２６１】
５－（４－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（４－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９８．２
。
【０２６２】
５－（４－シアノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（４－シアノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４５．１
。
【０２６３】
５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．２。
【０２６４】
５－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．３。
【０２６５】
５－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５２．２。
【０２６６】
５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１６．２。
【０２６７】
５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．２。
【０２６８】
５－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５６．３。
【０２６９】
５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$＝２５２．０。
【０２７０】
５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４８．３。
【０２７１】
５－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０６．０。
【０２７２】
５－（２，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（２，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４８．３。
【０２７３】
５－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７２．２。
【０２７４】
５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸
５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．５４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１８．３。
【０２７５】
５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２４．１。
【０２７６】
５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸

５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２４．０。
【０２７７】
５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸

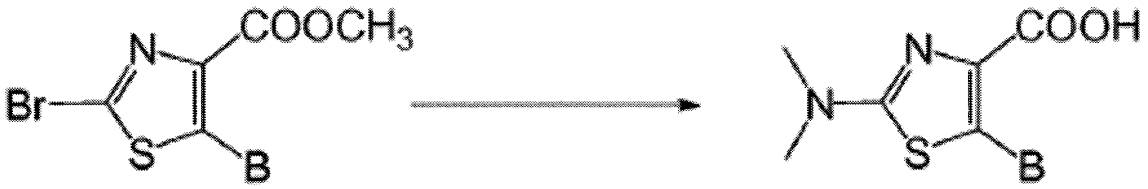
５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０６．２。
【０２７８】
５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３６．１。
【０２７９】
５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４０．０。
【０２８０】

５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．０。
【０２８１】
５－（４－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
５－（４－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２４．１。
【０２８２】
５－（３－メタンスルホニルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－メタンスルホニルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．２。
【０２８３】
５－（３－アセチルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸
５－（３－アセチルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７７．２。
【０２８４】
２－シクロプロピル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸
２－シクロプロピル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４６．４。
【０２８５】
２－シクロプロピル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－シクロプロピル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６０．２。
【０２８６】
５－（４－シアノ－フェニル）－２－シクロプロピル－チアゾール－４－カルボン酸

５－（４－シアノ－フェニル）－２－シクロプロピル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７１．０。
【０２８７】
２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６４．０。
【０２８８】
２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸
２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７８．１。
【０２８９】
Ａ．１．１１　２－ジメチルアミノ－チアゾール－４－カルボン酸誘導体の合成
（一般的手順）
【０２９０】

【化３２】



【０２９１】

ジメチルアミンの水溶液（４０％、１３ｍｌ）を、それぞれの２－ブロモ－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル誘導体（６．７１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３８ｍｌ）中の溶液に添加する。２ｈ後、ジメチルアミン水溶液（４０％、１３ｍｌ）をさらに添加する。ＲＴで２ｄ撹拌した後、ＴＨＦ（１３．６ｍｌ）、ＭｅＯＨ（６．８ｍｌ）及びＮａＯＨ水溶液（１．０Ｍ、１３．４ｍｌ）を連続的に添加し、混合物を１６ｈ撹拌する。溶媒を真空除去し、残渣を水（３０ｍｌ）で希釈する。懸濁液を、クエン酸水溶液（１０％）の添加により酸性（ｐＨ３）にし、ＥｔＯＡｃで３回抽出する。合わせた有機層を塩水で２回洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の酸を得、それをさらに精製することなく使用する。

【０２９２】

２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸

２－ブロモ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのジメチルアミンとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６７．０。

【０２９３】

２－ジメチルアミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸

２－ブロモ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのジメチルアミンとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４９．１。

【０２９４】

２－ジメチルアミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのジメチルアミンとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６３．１。

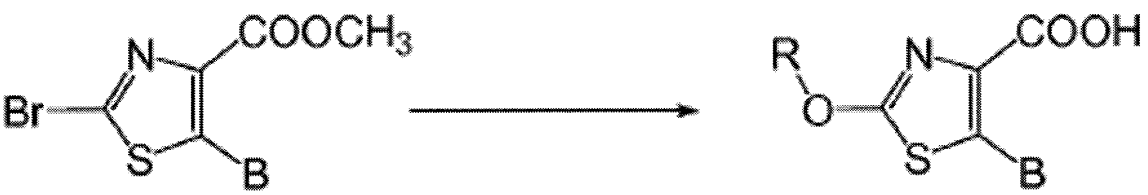
【０２９５】

Ａ．１．１２　２－アルコキシ－チアゾール－４－カルボン酸誘導体の合成

（一般的手順）

【０２９６】

【化３３】



【０２９７】

窒素雰囲気下、０℃にて、それぞれのアルコール（０．９６ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（０．９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．０ｍｌ）中の懸濁液に添加する。５ｍｉｎ後、それぞれの２－ブロモ－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（０．４８ｍｍｏ

ｌ）のＤＭＦ（０．２ｍｌ）及びＴＨＦ（１．０ｍｌ）中の溶液を滴下する。混合物をＲＴで１６ｈ撹拌し、０℃に冷却し、水（０．５ｍｌ）及びＮａＯＨ水溶液（１．０Ｍ、０．５ｍｌ）で処理する。２ｈ後、溶媒を真空除去し、残渣を温水（１．０ｍｌ）中に溶解する。エーテルを添加し、層を分離し、水層を部分的に真空濃縮し微量のエーテルを除く。混合物を０℃に冷却し、ａｑ．ＨＣｌ（２．０Ｍ）の添加により酸性（ｐＨ４）にする。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。

【０２９８】

２－メトキシ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸

２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸メチルエステルのＭｅＯＨとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５０．３。

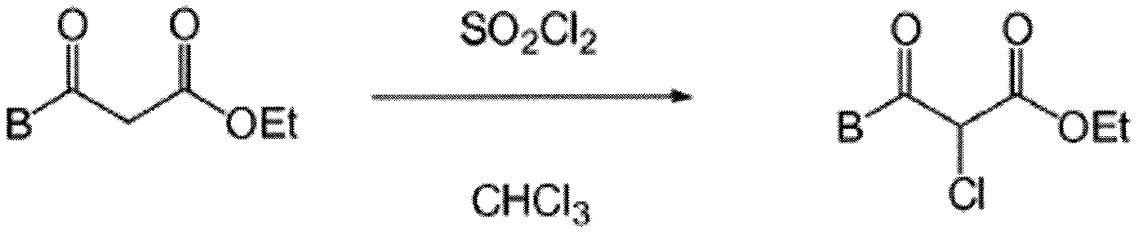
【０２９９】

Ａ．２　チアゾール－５－カルボン酸誘導体の合成

Ａ．２．１　２－クロロ－３－オキソ－プロピオン酸エステル誘導体の合成（一般的手順）

【０３００】

【化３４】



【０３０１】

それぞれのβ－ケトエステル（５．５２ｍｍｏｌ）と塩化スルフリル（５．５２ｍｍｏｌ）の、クロロホルム（３．３ｍＬ）中の混合物を、１４ｈ還流加熱し、ＲＴに冷却し、そして水で洗浄する。溶液を$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の生成物を得、それを、さらに精製することなく、次の工程で使用する。

【０３０２】

２－クロロ－３－（３－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステル

３－（３－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステルの塩素化により製造。

【０３０３】

２－クロロ－３－（４－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステル

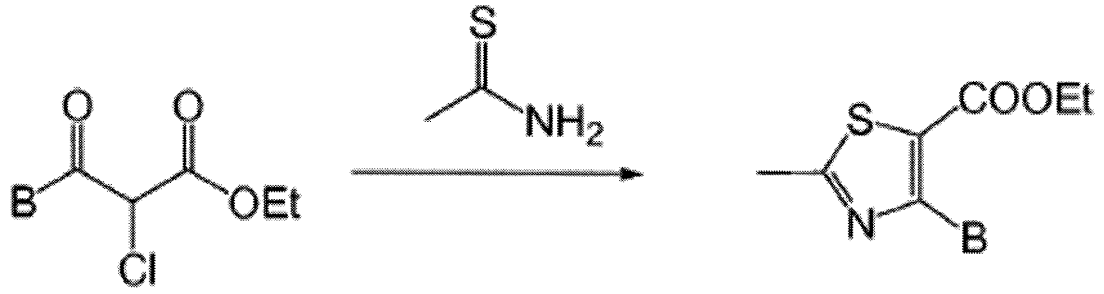
３－（４－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステルの塩素化により製造。

【０３０４】

Ａ．２．２　チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル誘導体の合成（一般的手順）

【０３０５】

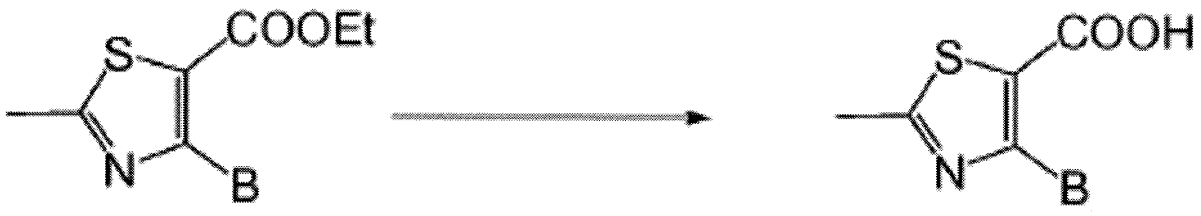
【化３５】



【０３０６】
それぞれの２－クロロ－３－オキソ－プロピオン酸エステル誘導体（５．５２ｍｍｏｌ）、チオアセタミド（６．７５ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（６．０７ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の混合物を、６ｈ還流加熱し、ろ過し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをＦＣで精製する（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　６／４）。
【０３０７】
４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル

２－クロロ－３－（３－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６６．１。
【０３０８】
４－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル

２－クロロ－３－（４－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステルのチオアセタミドとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６６．１。
【０３０９】
Ａ．２．３　チアゾール－５－カルボン酸誘導体の合成（一般的手順）
【０３１０】
【化３６】



【０３１１】
それぞれのチアゾール－５－カルボン酸エチルエステル誘導体（３．３８ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（６．７６ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（８．５ｍＬ）及び水（２．１ｍＬ）中の混合物を、３ｈを還流加熱し、ＲＴに冷却し、そして真空濃縮する。氷－冷水及びヘキサンを添加し、相を分離し、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により、水相を酸性化する。得られた沈殿をろ過し、水で洗浄し、そして真空乾燥して、所望の酸を得る。
【０３１２】
４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸

４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸エチルエス

テルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．３。

【０３１３】

４－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸

４－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．０。

【０３１４】

Ａ．３　オキサゾール－４－カルボン酸誘導体の合成

Ａ．３．１　２－アセチルアミノ－３－（３－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステルの合成

３－（３－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステル（４．８５ｍｍｏｌ）の、酢酸（１．９０ｍｍｏｌ）中の溶液を、１０℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム（５．６３ｍｍｏｌ）の、水（０．６８ｍＬ）中の溶液を滴下する。混合物をＲＴに到達させ、２ｈ攪拌し、水（１０ｍＬ）中に注ぎ、０℃に冷却する。沈殿をろ過し、トルエンによる水の共沸的除去により乾燥し、粗製３－（３－フルオロ－フェニル）－２－ヒドロキシイミノ－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステルを得、これを、酢酸無水物（１．３８ｍＬ）と酢酸（１．８０ｍＬ）中の混合物中に溶解する。酢酸ナトリウム（０．３０ｍｍｏｌ）、$HgCl_2$（０．０１ｍｍｏｌ）及び亜鉛粉末（１４．６ｍｍｏｌ）を連続的に添加する。混合物を還流下で１ｈ攪拌し、ＲＴに冷却し、ろ過し、そして残渣をエーテルで洗浄する。ろ液を水で３回、ａｑ．K_2CO_3溶液（１．０Ｍ）で１回洗浄する。有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の粗生成物を得、それをＦＣで精製する（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　３／７）。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６８．１。

【０３１５】

Ａ．３．２　５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸エチルエステルの合成

０℃にて、$SOCl_2$（０．８８ｍｍｏｌ）を、２－アセチルアミノ－３－（３－フルオロ－フェニル）－３－オキソ－プロピオン酸エチルエステル（０．６３ｍｍｏｌ）の、$CHCl_3$（０．３８ｍＬ）中の攪拌溶液に添加する。３０ｍｉｎ後、混合物を６０ｍｉｎ還流加熱する。追加の$SOCl_2$（０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、さらに６０ｍｉｎ還流加熱する。ａｑ．K_2CO_3溶液（１．０Ｍ）を添加し、相を分離し、そして水相をエーテルで抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、所望のエステルを得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５０．３。

【０３１６】

Ａ．３．３　５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸の合成

５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（０．５６ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（０．６３ｍＬ）及びａｑ．ＮａＯＨ溶液（２．０Ｍ、０．６３ｍＬ）の混合物を、ＲＴにて２ｈ攪拌し、エーテルで１回洗浄する。水相をｃｏｎｃ　ＨＣｌの添加により酸性化し、エーテルで２回抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の酸を、純粋な黄色の固体として得る。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．４９　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２２０．３。

【０３１７】

Ａ．４　ベンゾ［１，４］オキサジン－カルボン酸誘導体の合成

Ａ．４．１　３－アミノ－２－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステルの合成

３－ニトロサリチル酸メチル（２６．６ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、５００ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下（１ｂａｒ）、ＲＴにて１６ｈ撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６８．０。

【０３１８】

Ａ．４．２　３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルの合成

ＲＴにて、クロロ－塩化アセチル（２９．０ｍｍｏｌ）を、３－アミノ－２－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（２６．４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の溶液に滴下する。２０ｍｉｎ後、K_2CO_3（１２６ｍｍｏｌ）を、少しずつ添加し、混合物をＲＴにて１６ｈ撹拌し、そして溶媒を真空除去する。水とＤＣＭを添加し、相を分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥する。溶媒を真空濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０８．０。

【０３１９】

Ａ．４．３　４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルの合成

K_2CO_3（６．６６ｍｍｏｌ）を、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステル（２．９０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に添加する。３０ｍｉｎ後、ヨウ化メチル（５．７９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を７５℃で２ｈ撹拌する。冷水とＥｔＯＡｃを添加し、相を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２２．２。

【０３２０】

Ａ．４．４　３，４－ジヒド－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルの合成

三フッ化ホウ素エチルエーテル（１０．１ｍｍｏｌ）を、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステル（４．８３ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１２ｍｌ）中の混合物に滴下し、温度を５℃未満に保つ。２０ｍｉｎ後、水素化ホウ素ナトリウム（１０．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５℃にて６０ｍｉｎ撹拌する。ＥｔＯＡｃ（６．０ｍｌ）及びａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ、６．０ｍｌ）を滴下する。混合物を、ｓａｔ．$NaHCO_3$水溶液の添加により塩基性とし、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをＣＣ（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　３／７）で精製する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９４．０。

【０３２１】

Ａ．４．５　４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルの合成

K_2CO_3（４．７６ｍｍｏｌ）を、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステル（２．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍｌ）中の溶液に添加する。３０ｍｉｎ後、ヨウ化メチル（４．１４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を７５℃にて２ｈ撹拌する。冷水及びＥｔＯＡｃを添加し、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ

で抽出する。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０８．１。

【０３２２】

Ａ．４．６　２－アミノ－３－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステルの合成

（トリメチルシリル）ジアゾメタンのヘキサン（２．０Ｍ、１０．９ｍｍｏｌ）中の溶液を、３－ヒドロキシアントラニル酸（９．９３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．５ｍｌ）及びトルエン（４２ｍｌ）中の混合物に滴下する（１０ｍｉｎ）。混合物を１６ｈ撹拌し、真空濃縮し、エーテル及びＥｔＯＡｃで希釈し、水で数回洗浄する。有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をＦＣ（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　７／３）で精製して、所望のエステルを茶色の固体として得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６８．０。

【０３２３】

Ａ．４．７　３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステルの合成

クロロ－アセチルクロリド（８．０６ｍｍｏｌ）を、２－アミノ－３－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（７．３３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍｌ）中の溶液にＲＴにて滴下する。２０ｍｉｎ後、K_2CO_3（３４．９ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、混合物をＲＴにて１６ｈ撹拌し、溶媒を真空除去する。水及びＤＣＭを添加し、層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥する。溶媒を真空除去して、粗生成物を得、それをＦＣ（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　６／４）で精製する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋CH_3CN＋Ｈ］$^+$＝２４９．０。

【０３２４】

Ａ．４．８　３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステルの合成

三フッ化ホウ素エチルエーテル（７．１０ｍｍｏｌ）を、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステル（３．３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍｌ）中の混合物に滴下し、温度を５℃未満に保つ。２０ｍｉｎ後、水素化ホウ素ナトリウム（７．１０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５℃にて９０ｍｉｎ撹拌する。ＥｔＯＡｃ（６．０ｍｌ）及びａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ、６．０ｍｌ）を滴下する。混合物を、Na_2CO_3水溶液の添加により塩基性とし、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して粗生成物を得、それをＦＣ（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　３／７）で精製する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋CH_3CN＋Ｈ］$^+$＝２３５．３。

【０３２５】

Ａ．４．９　４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステルの合成

K_2CO_3（１．７９ｍｍｏｌ）を、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステル（０．７８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の溶液に添加する。３０ｍｉｎ後、ヨウ化メチル（１．５５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を７５℃にて２ｈ攪拌する。冷水とＥｔＯＡｃを添加し、相を分離し、そして水相をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０８．１。

【０３２６】

Ａ．４．１０　エステル加水分解によるベンゾ［１，４］オキサジン－カルボン酸誘導体の合成（一般的手順）

ＮａＯＨ（４．００ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３．０ｍｌ）及び水（６．８ｍｌ）の混合物

中の溶液を、それぞれのエステル誘導体（２．００ｍｍｏｌ）に添加する。混合物を５５℃にて１６ｈ撹拌し、真空下で部分濃縮してＭｅＯＨを除き、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にする。それぞれのカルボン酸が沈殿し、それをろ過により集める。

【０３２７】

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８０．０。

【０３２８】

４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸

４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９４．１。

【０３２９】

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８０．２。

【０３３０】

４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸

４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９４．１。

【０３３１】

３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸

３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５６　ｍｉｎ；［Ｍ＋CH_3CN＋Ｈ］$^+$＝２３５．０。

【０３３２】

４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸

４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６４ｍｉｎ；［Ｍ＋CH_3CN＋Ｈ］$^+$＝２４９．３。

【０３３３】

Ａ．５　　クロマン－カルボン酸誘導体の合成

Ａ．５．１　３－プロピ－２－ニルオキシ（3－prop－2－ynyloxy）－安息香酸メチルエステルの合成

プロパルギルブロミドのトルエン（８０％、６８．７ｍｍｏｌ、７．４０ｍｌ）中の溶液を、３－ヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（４８．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍｌ）中の溶液に添加する。K_2CO_3を添加し、混合物をＲＴにて４ｈ撹拌する。水及びエーテルを添加し、層を分離し、有機層をＮａＯＨ水溶液（５％）及び塩水で洗浄する。溶媒を真空除去して、所望のエステルを薄黄色の固体として得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝２．５６（ｓ、１Ｈ）；３．９４（ｓ、３Ｈ）；４．７６（ｓ、２Ｈ）；７．２０（ｄ、Ｊ＝８．０４Ｈｚ、１Ｈ）；７．３９（ｔ、Ｊ＝８．１６Ｈｚ、１Ｈ）；７．６６（ｂｓ、１Ｈ）；７．７１（ｄ、Ｊ＝７．７８Ｈｚ、１Ｈ）。

【０３３４】

Ａ．５．２　２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸メチルエステルの合成

３－プロプ－２－ニルオキシ－安息香酸メチルエステル（１０．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－

ジエチルアニリン（２０ｍｌ）中の溶液を１５ｈ加熱還流する。混合物をＲＴに冷却し、エーテルで希釈し、ａｑ．ＨＣｌ（５％）及び塩水で洗浄する。溶媒を真空除去し、残渣をＦＣ（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９５／５）で精製して、所望のクロメン誘導体を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝３．９１（ｓ、３Ｈ）；４．８０（ｂｓ、２Ｈ）；５．９３－５．９８（ｍ、１Ｈ）；６．９９（ｄ、Ｊ＝８．０３Ｈｚ、１Ｈ）；７．１６（ｔ、Ｊ＝７．６６Ｈｚ、１Ｈ）；７．３４（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．５０（ｄ、Ｊ＝７．２８Ｈｚ、１Ｈ）。

【０３３５】

Ａ．５．３　２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸の合成

ＮａＯＨ（７．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．４ｍｌ）及び水（１２．１ｍｌ）の混合物中の溶液を、２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸メチルエステル（４．８４ｍｍｏｌ）に添加する。混合物を５５℃で３ｈ撹拌し、部分的に真空濃縮してＭｅＯＨを除き、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にする。所望のカルボン酸が沈殿し、それをろ過により集める。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝４．７５（ｂｓ、２Ｈ）；５．９９－６．０５（ｍ、１Ｈ）；６．９８（ｄ、Ｊ＝７．７８Ｈｚ、１Ｈ）；７．１９（ｔ、Ｊ＝７．７８Ｈｚ、１Ｈ）；７．２５（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．４０（ｄ、Ｊ＝７．７８Ｈｚ、１Ｈ）；１３．０（ｂｓ、１Ｈ）。

【０３３６】

Ａ．５．４　クロマン－５－カルボン酸の合成

２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸（１．４２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．０ｍｌ）中の溶液を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、５０ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下（１ｂａｒ）、ＲＴにて１６ｈ撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝１．９０（ｍ、２Ｈ）；２．９８（ｍ、２Ｈ）；４．１３（ｍ、２Ｈ）；６．８９－６．９４（ｍ、１Ｈ）；７．１１－７．１７（ｍ、１Ｈ）；７．３１－７．３６（ｍ、１Ｈ）；１２．８（ｂｓ、１Ｈ）。

【０３３７】

Ａ．５．５　クロマンの合成

４－クロマノン（１９．６ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（３０ｍｌ）中の溶液を、亜鉛粉末（４４５ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（６０ｍｌ）中の懸濁液に添加する。混合物を１００℃にて４ｈ撹拌し、ＲＴに冷却し、セライトを通してろ過し、真空濃縮する。ＥｔＯＡｃ及びＮａＯＨ水溶液（１．０Ｍ）を添加し、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出する。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥し、真空濃縮して所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝２．０４（ｍ、２Ｈ）；２．８２（ｍ、２Ｈ）；４．２１（ｍ、２Ｈ）；６．８０－６．８９（ｍ、２Ｈ）；７．０４－７．１４（ｍ、２Ｈ）。

【０３３８】

Ａ．５．６　クロマン－８－カルボン酸の合成

クロマン（１７．７ｍｍｏｌ）のエーテル（１５ｍｌ）中の溶液を、ｎ－ＢｕＬｉ（１９．５ｍｍｏｌ）のヘキサン（１２．２ｍｌ）及びエーテル（１５ｍｌ）の混合物中の溶液に、１０ｍｉｎに渡ってＲＴにて添加する。混合物を、還流下１５０ｍｉｎ撹拌し、ＲＴにし、ドライアイス及びエーテルの混合物中に注ぐ。氷水を添加し、層を分離する。水層を酸性にし、エーテル及びＥｔＯＡｃの混合物で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをＦＣ（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９／１～ＥｔＯＡｃ）で精製する。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋ＣＨ$_{3}$ＣＮ＋Ｈ］$^{+}$＝２２０．１。

【０３３９】

Ａ．６　　２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸の合成

ベンゾフラン－４－カルボン酸（３０．８ｍｍｏｌ、M.A.Eissenstatら　J.Med.Chem.1995、38,3094－3105）を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、２．００ｇ）のＥｔＯＨ（２５ｍｌ）中の懸

濁液に添加する。さらにＥｔＯＨ（７５ｍｌ）を添加し、混合物を水素雰囲気下（４ｂａｒ）、１６ｈ、ＲＴにて撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝３．４５（ｔ、Ｊ＝８．７９Ｈｚ、２Ｈ）；４．５５（ｔ、Ｊ＝８．７９Ｈｚ、２Ｈ）；６．９９（ｄ、Ｊ＝７．７８Ｈｚ、１Ｈ）；７．２１（ｔ、Ｊ＝７．９１Ｈｚ、１Ｈ）；７．３９（ｄ、Ｊ＝７．７８Ｈｚ、１Ｈ）；１２．９（ｂｓ、１Ｈ）。

【０３４０】

Ａ．７　イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール誘導体の合成

チオウレア（５９．８ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－３－オキソ－ブタン酸メチルエステル（５９．８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１４０ｍｌ）中の混合物を、１４ｈ還流加熱し、真空濃縮する。水及びＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで数回抽出する。合わせた有機層を乾燥し、真空濃縮して、所望のアミノ－チアゾール誘導体を得る。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．５１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７３．０。

【０３４１】

Ａ．７．２　３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸メチルエステルの合成

ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（２９．３ｍｍｏｌ、１．２６ｅｑ）の水（２００ｍｌ）中の混合物に、ｃｏｎｃ．ＨＣｌ（３．０ｍｌ）を滴下し、ＲＴで１４ｈ撹拌し、８０℃で、さらに３０ｍｉｎ加熱する。ＲＴに冷却した後、ＮａＨＣＯ$_{3}$（３７．９ｍｍｏｌ）を注意深く添加し、混合物を２ｈ撹拌し、２－アミノ－４－メチル－チアゾール－５－カルボン酸メチルエステル（２３．２ｍｍｏｌ、１．００ｅｑ）で処理する。１ｈ後、ジオキサン（１３０ｍｌ）を添加し、混合物をＲＴで３０ｍｉｎ、そして１００℃で４８ｈ撹拌する。有機溶媒を真空除去し、混合物を、ＤＣＭ及びクロロホルムで数回抽出する。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、真空濃縮して、所望のエステルを得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．５５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９７．０。

【０３４２】

Ａ．７．３　２－ブロモ－３－オキソ－酪酸エチルエステルの合成

－５℃にて、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート（３６．９ｍｍｏｌ）を、エチルアセトアセテート（３０．７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３６．９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の溶液に滴下する。溶液を、０℃にて９０ｍｉｎ撹拌し、３０ｍｉｎに渡って臭素（３０．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液で処理する。６０ｍｉｎ後、水（１００ｍＬ）を添加し、相を分離し、水相を水（各１００ｍＬ）で３回抽出する。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝１．３４（ｔ、Ｊ＝７．１６Ｈｚ、３Ｈ）；２．４６（ｓ、３Ｈ）；４．３１（ｑ、Ｊ＝７．２０Ｈｚ、２Ｈ）；４．７７（ｓ、１Ｈ）。

【０３４３】

Ａ．７．４　２，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルの合成

５－メチル－２－アミノチアゾール（７．０９ｍｍｏｌ）と２－ブロモ－３－オキソ－酪酸エチルエステル（８．５１ｍｍｏｌ）の、アセトン（１７ｍＬ）中の混合物を、ＲＴにて１６ｈ攪拌し、さらに７ｈ、還流下で攪拌する。溶媒を真空除去し、クロロホルムとｓａｔ　ａｑ．ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液を添加し、相を分離し、そして水相をクロロホルムで抽出する。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをＦＣで精製する（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　６／４）。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２５．３。

【０３４４】
Ａ．７．５　５－メチル－２－チオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステルの合成

Ｐｄ／Ｃ（１０％、１．００ｇ）を、２－ヒドロキシイミノ－３－オキソ－ブタン酸エチルエステル（６２．８ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（ＥｔＯＨ中１．２５Ｍ、７５ｍｌ）中の溶液に添加し、混合物を、水素雰囲気下（４ｂａｒ）、ＲＴで４８ｈ撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、粗製２－アミノ－３－オキソ－ブタン酸エチルエステル塩酸塩を得、これを水（２２０ｍｌ）、ＥｔＯＨ（３０ｍｌ）及びｃｏｎｃ．ＨＣｌ（３７％、２．５ｍｌ）の混合物中に溶解し、ＫＳＣＮ（４９．９ｍｍｏｌ）の水（２５ｍｌ）中の溶液を添加し、混合物を還流下、２ｈ撹拌する。氷浴中で冷却することにより、所望の生成物が沈殿し、これをろ過により集める。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８７．２。

【０３４５】
Ａ．７．６　３，５－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステルの合成

５－メチル－２－チオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（５．３７ｍｍｏｌ）とクロロアセトン（６．４４ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を、１５０ｍｉｎ還流加熱する。溶媒を真空濃縮して、$POCl_3$（１６．１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の溶液を添加する。混合物を６０ｈ還流下で攪拌し、真空濃縮し、そしてクロロホルムで希釈する。氷水を添加し、混合物を、Na_2CO_3の添加により中和する。相を分離し、水相をクロロホルムで抽出する。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮して、２つの位置異性体（Ａ．７．７を見よ。）の混合物を得、これをＦＣ（ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　３／７）で分離する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２５．０。

【０３４６】
Ａ．７．７　３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルの合成

３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルは、３，５－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステルの合成（Ａ．７．６を見よ。）において、副－生成物として得られる。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２５．０。

【０３４７】
Ａ．７．８　２，３，６－トリメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルの合成

５－メチル－２－チオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（１０．７ｍｍｏｌ）と３－ブロモ－２－ブタノン（１０．７ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）中の混合物を、３ｈ還流加熱する。溶媒を真空濃縮して、$POCl_3$（１６１ｍｍｏｌ）を添加する。混合物を３ｈ還流下で攪拌し、真空濃縮し、クロロホルムで希釈する。氷水を添加し、混合物を、Na_2CO_3の添加により中和する。相を分離し、水相をクロロホルムで抽出する。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮して、２つの位置異性体の混合物を得、これをＦＣ（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９／１～ＥｔＯＡｃ）で分離する。２，３，６－トリメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルを、副異性体として得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３９．０。

【０３４８】
Ａ．７．９　２－（２，２－ジエトキシ－エチルスルファニル）－５－メチル－１Ｈ－イ

ミダゾール－４－カルボン酸エチルエステルの合成

ナトリウムエトキシド（５．３７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．３ｍＬ）中の溶液を、５－メチル－２－チオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（５．３７ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（７．０ｍＬ）中の溶液に添加する。ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（５．３７ｍｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２ｈ還流下で攪拌する。ＲＴに冷却後、混合物をろ過し、真空濃縮して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０３．４。

【０３４９】

Ａ．７．１０　３－ヒドロキシ－５－メチル－２，３－ジヒドロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステルの合成

２－（２，２－ジエトキシ－エチルスルファニル）－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（１０．０ｍｍｏｌ）の、ａｑ．ＨＣｌ（１５％、８．０ｍＬ）中の混合物を、ＲＴにて１ｈ攪拌し、ａｑ．Na_2CO_3溶液の添加により中和する。得られた沈殿をろ過して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。

ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２９．３。

【０３５０】

Ａ．７．１１　５－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステルの合成

３－ヒドロキシ－５－メチル－２，３－ジヒドロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステル（４．００ｍｍｏｌ）を$POCl_3$（９．３ｍＬ）に添加し、還流下で３ｈ攪拌し、そして真空濃縮する。クロロホルムと氷水を連続的に添加し、混合物を、Na_2CO_3の添加により中和する。相を分離し、水相をクロロホルムで抽出する。合わせた有機層を、Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮して、所望の生成物を得、それをＦＣで精製する（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　１／１～ＥｔＯＡｃ）。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１１．０。

【０３５１】

Ａ．７．１２　Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－チアゾール－２－イル－ホルムアミジン誘導体の合成（一般的手順）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（８９．９ｍｍｏｌ、２．０ｅｑ）を、それぞれの２－アミノチアゾール（４４．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のトルエン（３０ｍｌ）中の溶液に滴下する。混合物を２２ｈ還流加熱し、ＲＴに冷却し、真空濃縮する。少量のヘキサンを添加し、得られた沈殿物をろ過して、それぞれのホルムアミジン誘導体を得る。

【０３５２】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－チアゾール－２－イル－ホルムアミジン

２－アミノチアゾールのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．４０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５６．０。

【０３５３】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（５－メチル－チアゾール－２－イル）－ホルムアミジン

５－メチル－チアゾール－２－イルアミンのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７０．２。

【０３５４】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－ホルムアミジン

４－メチル－チアゾール－２－イルアミンのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７０．１。

【０３５５】

Ａ．７．１３　３－エトキシカルボニルメチル－チアゾール－３－イウム（thiazol－3－ium）ブロミド誘導体の合成（一般的手順）

それぞれのＮ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－チアゾール－２－イル－ホルムアミジン誘導体（４５．１ｍｍｏｌ、１．００ｅｑ）を、激しく撹拌しているブロモ酢酸エチル（２２５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ）に少しずつ添加する。２ｈ後、トルエン（１２ｍｌ）を添加し、混合物を２４ｈ撹拌する。得られた沈殿物をろ過し、残渣をＭｅＣＮから再結晶して、それぞれのチアゾールイウムブロミドを得る。

【０３５６】

２－（ジメチルアミノ－メチレンアミノ）－３－エトキシカルボニルメチル－チアゾール－３－イウム　ブロミド

ブロモ酢酸エチルのＮ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－チアゾール－２－イル－ホルムアミジンとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４２．１。

【０３５７】

２－（ジメチルアミノ－メチレンアミノ）－３－エトキシカルボニルメチル－５－メチル－チアゾール－３－イウム　ブロミド

ブロモ酢酸エチルのＮ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（５－メチル－チアゾール－２－イル）－ホルムアミジンとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５６．２。

【０３５８】

２－（ジメチルアミノ－メチレンアミノ）－３－エトキシカルボニルメチル－４－メチル－チアゾール－３－イウム　ブロミド

ブロモ酢酸エチルのＮ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－ホルムアミジンとの反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５６．０。

【０３５９】

Ａ．７．１４　イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル誘導体の合成

（一般的手順）

ＤＢＵ（６８．９ｍｍｏｌ、１．５８ｅｑ）を、それぞれのチアゾールイウムブロミド誘導体（４３．６ｍｍｏｌ、１．００ｅｑ）のＤＭＦ（５０ｍｌ）中の懸濁液に添加する。溶液を２４ｈ撹拌し、氷冷水で希釈する。得られた沈殿物をろ過して、それぞれのイミダゾ－チアゾール誘導体を得る。

【０３６０】

イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル

２－（ジメチルアミノ－メチレンアミノ）－３－エトキシカルボニル－メチル－チアゾール－３－イウム　ブロミドの環化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９７．０。

【０３６１】

２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル

２－（ジメチルアミノ－メチレンアミノ）－３－エトキシカルボニル－メチル－５－メチル－チアゾール－３－イウム　ブロミドの環化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１１．０。

【０３６２】

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル

２－（ジメチルアミノ－メチレンアミノ）－３－エトキシカルボニル－メチル－４－メチ

ル－チアゾール－３－イウム　ブロミドの環化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１１．０。

【０３６３】

Ａ．７．１５　イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－カルボン酸誘導体の合成（一般的手順）

ＮａＯＨ水溶液（１．０Ｍ、２３ｍｌ）を、それぞれのカルボン酸エステル誘導体（１１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍｌ）及びＭｅＯＨ（４．０ｍｌ）中の溶液に添加する。混合物を１６ｈ撹拌し、有機揮発物を真空除去し、水（１０ｍｌ）を添加する。混合物を０℃に冷却し、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性（ｐＨ＝３－４）にする。得られた沈殿物をろ過し、冷水で洗浄し、真空乾燥して、所望の酸を得、それをさらに精製することなく使用する。

【０３６４】

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸メチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．２４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８３．０。

【０３６５】

２，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸

２，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９７．３。

【０３６６】

３，５－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸

３，５－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９７．０。

【０３６７】

３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸

３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９７．０。

【０３６８】

２，３，６－トリメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸

２，３，６－トリメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１１．０。

【０３６９】

５－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸

５－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．３９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８３．０。

【０３７０】

イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸

イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．３９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６９．０。

【０３７１】

２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸

２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８３．０。

【０３７２】

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルのけん化により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８３．０。

【０３７３】

Ａ．７．１６　６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾールの合成

３－ブロモ－１，１，１－トリフルオロアセトン（１１．０ｍｍｏｌ）を、２－アミノチアゾール（１０．０ｍｍｏｌ）のアセトン（２０ｍｌ）中の溶液に添加し、混合物を、還流下、２０ｈ撹拌する。得られた沈殿物をろ過し、臭化水素酸（２．０Ｍ、４０ｍｌ）で処理し、還流下、１ｈ撹拌し、ＲＴに冷却する。水酸化アンモニウム溶液（１５％）の添加により、混合物を塩基性にし、得られた遊離塩基をＥｔＯＨから結晶化し、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９２．９５。

【０３７４】

Ａ．７．１７　６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸の合成

０℃にて、$POCl_3$（１７．１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０．６ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５．０ｍｌ）中の溶液に滴下する。６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール（３．１７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１５ｍｌ）中の溶液を、０℃にて滴下し、混合物を３ｈ、ＲＴにて撹拌する。２．５ｄ、加熱還流した後、混合物を氷中に注ぎ、ＤＣＭで３回抽出し、$MgSO_4$上で乾燥し、減圧下で濃縮する。ＤＣＭを添加し、得られた沈殿物をろ過し、ろ液を真空濃縮して、粗生成物を得、それをｔｅｒｔ．－ブタノール（１９．５ｍｌ）中に溶解する。亜塩素酸ナトリウム（２３．０ｍｍｏｌ）及びリン酸ナトリウム二水和物（１７．６ｍｍｏｌ）の水（１９．５ｍｌ）中の溶液を滴下し、混合物を９０ｍｉｎ、ＲＴにて撹拌する。溶媒を真空にて一部濃縮し、得られた沈殿物をろ過し、所望の生成物を白色の固体として得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３７．２。

【０３７５】

Ａ．７．１８　６－クロロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸の合成

亜塩素酸ナトリウム（２３０ｍｍｏｌ）及びリン酸ナトリウム二水和物（１７６ｍｍｏｌ）の水（１９５ｍｌ）中の溶液を、６－クロロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルバルデヒド（２６．８ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ．－ブタノール（１９５ｍｌ）中の溶液に滴下し、混合物を８ｈ、ＲＴにて撹拌する。溶媒を真空にて一部濃縮し、得られた沈殿物をろ過する。ろ液を酸性にし、得られた沈殿物をろ過して、所望の生成物を白色の固体として得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０２．９。

【０３７６】

Ａ．８　ベンズオキサゾール－７－カルボン酸の合成

３－アミノ－２－ヒドロキシ－安息香酸（１２．５ｍｍｏｌ）の、オルトぎ酸トリメチル（１９．２ｍＬ）中の溶液を、２０ｈ還流加熱し、そして真空濃縮する。残渣を、熱ＭｅＯＨにて３回洗浄し、ろ液を合わせ、溶媒を真空除去して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。　^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝１３．４（ｂｓ、１Ｈ）；８．８７（ｓ、１Ｈ）　；８．０８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；７．９６（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）；７．５２（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）。

【０３７７】

Ａ．９　　２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸の合成

３－アミノ－２－ヒドロキシ－安息香酸（９．４０ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．３４ｍｍｏｌ）の、オルト酢酸トリエチル（５．７７ｍＬ）中の溶液を、５ｈ還流加熱し、そして真空濃縮する。残渣をエーテルで洗浄し、そして真空乾燥して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。

ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７８．０。

【０３７８】

Ａ．１０　ベンズオキサゾール－４－カルボン酸の合成

２－アミノ－３－ヒドロキシ－安息香酸（１３．１ｍｍｏｌ）の、オルトぎ酸トリメチル（２０．０ｍＬ）中の溶液を、４ｈ還流し、ＲＴに冷却し、真空濃縮して、粗生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。
ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６４．１。

【０３７９】

Ａ．１１　２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸の合成

Ａ．１１．１　２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステルの合成

２－アミノ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステル（５．５２ｍｍｏｌ；Ｊ．Ｒｅｉｓｃｈ、Ｇ．Ｍ．Ｋ．Ｂ．Ｇｕｎａｈｅｒａｔｈ　Ｍｏｎａｔｓｈｅｆｔｅ　ｆｕｅｒ　Ｃｈｅｍｉｅ、１９８８、１１９、１１６９－１１７８）、塩化アセチル（６．０７ｍｍｏｌ）、NEt_3（６．０７ｍｍｏｌ）及びピリジニウムｐ－トルエンスルフォネート（１．４７ｍｍｏｌ）の、キシレン（６０ｍＬ）中の混合物を、１６ｈ還流加熱し、ＲＴに冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、それをＦＣで精製する（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　６／４）。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０６．０。

【０３８０】

Ａ．１１．２　２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸の合成

０℃にて、２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（０．９８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中の溶液に、ａｑ．ＫＯＨ溶液（１．０Ｍ、２．４０ｍＬ）を添加し、そして３０ｍｉｎ撹拌する。混合物をＲＴに到達させ、さらに６０ｍｉｎ撹拌し、ａｑ．ＨＣｌ（２．０Ｍ）の添加により酸性化する。減圧下でＭｅＯＨを除去した後、得られた沈殿　をろ過して、所望の生成物を得、それを真空乾固する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝２．６４（ｓ、３Ｈ）；７．４１（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；７．８３（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）；７．８８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；１２．８（ｂｓ、１Ｈ）。

【０３８１】

Ａ．１２　ベンゾチアゾール－７－カルボン酸の合成

Ａ．１２．１　３－チオウレイド－安息香酸メチルエステルの合成
－１０℃にて、硫酸（０．４６ｍｌ）を、３－アミノ安息香酸メチル（１７．２ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン（１９ｍｌ）中の溶液に滴下する。１５ｍｉｎ後、ＫＳＣＮ（１８．２ｍｍｏｌ）を３０ｍｉｎに渡って、少しずつ添加する。混合物を１８－クラウン－６で処理し、１００℃に１６ｈ加熱し、ＲＴに冷ます。４ｈ後、得られた沈殿物をろ過し、クロロベンゼン（３３ｍｌ）及びヘキサン（３回、１３０ｍｌ）で連続的に洗浄する。残渣を水（３９０ｍｌ）で希釈し、懸濁液を３０ｍｉｎ撹拌する。ろ過後、残渣を水で２回（それぞれ１３０ｍｌ）洗浄し、真空濃縮し、トルエンによる水の共沸的除去によりさらなる乾燥を行う。得られた生成物は、さらなる精製を行うことなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１１．０。

【０３８２】

Ａ．１２．２　２－アミノ－ベンゾチアゾール－７－カルボン酸メチルエステルの合成
臭素（１３．４ｍｍｏｌ）の酢酸（９．４ｍｌ）中の溶液を、激しく撹拌した３－チオウレイド－安息香酸メチルエステル（１２．５ｍｌ）の酢酸（３７ｍｌ）中の溶液に０℃にて滴下する。混合物をＲＴにし、７０℃で４ｈ撹拌し、ＲＴに冷却する。エーテルを添加し、沈殿物をろ過する。残渣をｓａｔ　ａｑ．$NaHCO_3$溶液中で激しく撹拌し、ろ過し、水で洗浄する。得られた固体を真空乾燥して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０９．０。

【０３８３】
Ａ．１２．３　ベンゾチアゾール－７－カルボン酸メチルエステルの合成
亜硝酸イソアミル（２２．０ｍｍｏｌ）を、２－アミノ－ベンゾチアゾール－７－カルボン酸メチルエステル（１０．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２９ｍｌ）中の溶液に添加する。混合物を４ｈ加熱還流し、溶媒を真空除去し、残渣をＦＣ（勾配：ヘプタン～ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　４／６）で精製して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９４．０。
【０３８４】
Ａ．１２．４　ベンゾチアゾール－７－カルボン酸の合成
ａｑ．ＮａＯＨ溶液（５０％、６．０ｍｌ）を、ベンゾチアゾール－７－カルボン酸メチルエステルのＭｅＯＨ（３９ｍｌ）、ＴＨＦ（１１．７ｍｌ）及び水（３．０ｍｌ）の混合物中の溶液に０℃にて添加する。混合物を４ｈ撹拌し、真空濃縮する。０℃にて水（６０ｍｌ）を添加し、混合物を、ｃｏｎｃ．ＨＣｌの添加により酸性（ｐＨ５）にする。３０ｍｉｎ後、沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋CH_3CN＋Ｈ］$^+$＝２２１．１。
【０３８５】
Ａ．１３　７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸の合成
Ａ．１３．１　４－フルオロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステルの合成
４－フルオロ－３－ヒドロキシ－安息香酸（３２．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２０ｍｌ）中の溶液を、ｃｏｎｃ．硫酸（２５．７ｍｌ）で処理し、１６ｈ加熱還流する。水（６００ｍｌ）、炭酸水素ナトリウム（１００ｇ）及びエーテル（３００ｍｌ）を連続的に添加し、層を分離し、水層をエーテルで２回抽出する。合わせた有機層を塩水で２回洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７５（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）；７．５８－７．６３（ｍ、１Ｈ）；７．１２（ｔ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）；６．２１（ｂｓ、１Ｈ）；４．３９（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）；１．４０（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。
【０３８６】
Ａ．１３．２　３－アリルオキシ－４－フルオロ－安息香酸エチルエステルの合成
K_2CO_3（９６．９ｍｍｏｌ）及び３－ブロモ－１－プロペン（６４．６ｍｍｏｌ）を、４－フルオロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステル（３２．３ｍｍｏｌ）のアセトン（５０ｍｌ）中の溶液に添加する。混合物を１６ｈ加熱還流し、ろ過し、ＲＴに冷却する。溶媒を真空除去して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０１ｍｉｎ；［Ｍ＋CH_3CN＋Ｈ］$^+$＝２６６．０。
【０３８７】
Ａ．１３．３　２－アリル－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステルの合成
３－アリルオキシ－４－フルオロ－安息香酸エチルエステル（３０．４ｍｍｏｌ）を１９０℃に１９ｈ加熱し、ＲＴに冷却し、ＦＣ（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９／１）により精製して、所望の生成物をオレンジ色の油状物として得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２５．０。
【０３８８】
Ａ．１３．４　７－フルオロ－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステルの合成
オゾンを、２－アリル－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステル（９．６８ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（３７ｍｌ）及びＭｅＯＨ（４ｍｌ）の混合物中の溶液に、－７８℃にて４０ｍｉｎ通す。さらに２０ｍｉｎ後、窒素ガスを混合物に通す。ＤＭＳ（２５．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３ｈの間にＲＴに到達させる。ＤＣＭ及び水を添加し、層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮して、７－フルオロ－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－

ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル及び７－フルオロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステルの混合物を得、それを精製することなく、次の工程で用いる。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２７．０。

【０３８９】

Ａ．１３．５　７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステルの合成

７－フルオロ－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル及び７－フルオロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル（１．１５ｇ、上記参照。）のトルエン（６．０ｍｌ）中の混合物を、ＰＴＳＡ（０．２５ｍｍｏｌ）のトルエン（５．０ｍｌ）中の溶液に滴下し、それを加熱還流する。加熱を５ｈ続け、ＰＴＳＡ（０．２５ｍｍｏｌ）をさらに添加し、混合物を再び、７ｈ加熱還流する。溶媒を真空除去し、残渣をＦＣ（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９５／５）で精製して、所望の生成物を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝７．９９（ｄｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、Ｊ＝４．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．７８（ｓ、１Ｈ）；７．４４（ｂｓ、１Ｈ）；７．１０（ｔ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）；４．４６（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）；１．４７（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３９０】

Ａ．１３．６　７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸の合成

７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル（１．５４ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２．３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．７ｍｌ）及び水（１．７ｍｌ）中の混合物を、５５℃に９０ｍｉｎ加熱する。混合物を真空濃縮して、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にする。得られた沈殿物をろ過し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝１３．１９（ｂｓ、１Ｈ）；８．２５（ｓ、１Ｈ）；７．８９－７．９４（ｍ、１Ｈ）；７．４１（ｓ、１Ｈ）；７．３６（ｔ、Ｊ＝９．５Ｈｚ、１Ｈ）。

【０３９１】

Ａ．１４　７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸の合成

Ａ．１４．１　４－クロロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステルの合成

４－クロロ－３－ヒドロキシ－安息香酸（２９．３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１１０ｍｌ）中の溶液を、ｃｏｎｃ．硫酸（２３．６ｍｌ）で処理し、１６ｈ加熱還流する。水（６００ｍｌ）、$NaHCO_3$（１００ｇ）及びエーテル（３００ｍｌ）を連続的に添加し、層を分離し、水層をエーテルで２回抽出する。合わせた有機層を塩水で２回抽出し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝７．７（ｓ、１Ｈ）；７．５８（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．４０（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；５．８７（ｓ、１Ｈ）；４．３９（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）；１．４１（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３９２】

Ａ．１４．２　３－アリルオキシ－４－クロロ－安息香酸エチルエステルの合成

K_2CO_3（７８．５ｍｍｏｌ）及び３－ブロモ－１－プロペン（５２．３ｍｍｏｌ）を、４－クロロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステル（２６．２ｍｍｏｌ）のアセトン（５０ｍｌ）中の溶液に添加する。混合物を１６ｈ加熱還流し、ＲＴに冷却する。溶媒を真空除去して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４０．９。

【０３９３】

Ａ．１４．３　２－アリル－４－クロロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステルの合成

３－アリルオキシ－４－クロロ－安息香酸エチルエステル（２６．２ｍｍｏｌ）を、１９０℃に１９ｈ加熱し、ＲＴに冷却し、ＦＣ（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９／１）により精製して、所望の生成物を白色の固体として得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４１．０。

【０３９４】
Ａ．１４．４　７－クロロ－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル及び７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル混合物の合成
オゾンを、２－アリル－４－クロロ－３－ヒドロキシ－安息香酸エチルエステル（１３．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５２ｍｌ）及びＭｅＯＨ（５．５ｍｌ）の混合物中の溶液に、－７８℃にて４０ｍｉｎ通す。さらに２０ｍｉｎ後、窒素ガスを混合物に通す。ＤＭＳ（３６．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３ｈの間にＲＴに到達させる。ＤＣＭ及び水を添加し、層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮して、７－クロロ－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル及び７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステルの混合物を得、それを精製することなく、次の工程で用いる。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４３．０（ヒドロキシ）及びt_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５７．０（メトキシ）。
【０３９５】
Ａ１４．５　７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステルの合成
７－クロロ－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル及び７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル（３．３６ｇ、上記参照。）のトルエン（２０ｍｌ）中の混合物を、ＰＴＳＡ（０．６９ｍｍｏｌ）のトルエン（１４ｍｌ）中の溶液に滴下し、それを加熱還流する。加熱を５ｈ続け、ＰＴＳＡ（０．６９ｍｍｏｌ）をさらに添加し、混合物を再び、１５０ｍｉｎ加熱還流する。溶媒を真空除去し、残渣をＦＣ（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　９５／５）で精製して、所望の生成物を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝７．９５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．８１（ｓ、１Ｈ）；７．４５（ｓ，１Ｈ）；７．３８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；４．４７（ｑ、Ｊ＝７．Ｈｚ、２Ｈ）；１．４８（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。ＦＣにより、７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステルを、純粋な副生成物として単離する。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝７．５４（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）；７．２５（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）；５．７９（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）；４．３７（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）；３．６７（ｄｄ、Ｊ＝１８．３Ｈｚ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）；３．６０（ｓ、３Ｈ）；３．５３（ｄ、Ｊ＝１８．１Ｈｚ、１Ｈ）；１．４１（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。
【０３９６】
Ａ．１４．６　７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸の合成

７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル（３．９０ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（５．８５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４．４ｍｌ）及び水（４．４ｍｌ）中の混合物を、５５℃に９０ｍｉｎ加熱する。混合物を真空濃縮して、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にする。得られた沈殿物をろ過し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝１３．３（ｂｓ、１Ｈ）；８．２７（ｓ、１Ｈ）；７．８９（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．５６（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．４２（ｓ、１Ｈ）。
【０３９７】
Ａ．１５　７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸の合成

７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸エチルエステル（１．１７ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１．７５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．３ｍｌ）及び水（１．３ｍｌ）中の混合物を、５５℃に９０ｍｉｎ加熱する。混合物を真空濃縮

して、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にし、得られた沈殿物をろ過し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝１３．１（ｂｓ、１Ｈ）；７．４５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．３８（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）；５．８７（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）；３．６７（ｄｄ、Ｊ＝１８．１Ｈｚ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）；３．４７（ｓ、３Ｈ）；３．３０（ｄ、１Ｈ）。

【０３９８】

Ａ．１６　ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸の合成

Ａ．１６．１　ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステルの合成

窒素雰囲気下にて、トリフルオロメタンスルホン酸（トリメチルシリル）メチル（１６．３ｍｍｏｌ）を、２－メチルチオ－１，３－チアゾール（１５．５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（７５ｍｌ）中の混合物に滴下する。混合物をプロピオン酸エチルエステル（２３．２ｍｍｏｌ）で処理し、時々振騰しながら３０ｍｉｎ、ＲＴに保ち、激しく撹拌したＣｓＦ（２１．７ｍｍｏｌ）及びプロピオン酸エチルエステル（２３．２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（７５ｍｌ）中の溶液に滴下する。１ｈ撹拌した後、混合物を真空濃縮し、ＤＣＭ（１００ｍｌ）で希釈し、水で２回、塩水で２回洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥する。溶媒を真空除去し、残渣をＦＣ（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　８／２）で精製して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９６．０。

【０３９９】

Ａ．１６．２　ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸の合成

ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステル（５．１２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（７．６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．８ｍｌ）及び水（５．８ｍｌ）中の混合物を、５５℃に２３ｈ加熱する。混合物を真空濃縮し、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にする。得られた沈殿物をろ過し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６８．０。

【０４００】

Ａ．１７　６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸の合成

Ａ．１７．１　６－ブロモ－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステルの合成

Ｎ－ブロモスクシンイミド（０．５６ｍｍｏｌ）を、ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステル（０．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．０ｍｌ）中の溶液に添加する。３０ｍｉｎ後、水（５．０ｍｌ）を添加し、層を分離し、水層をＤＣＭ（５．０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、溶媒を真空除去して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝１．０２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７３．９。

【０４０１】

Ａ．１７．２　　６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステルの合成

窒素雰囲気下にて、ジメチル亜鉛のトルエン中の溶液（１．２Ｍ、１９．１ｍｌ）を、６－ブロモ－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステル（１１．４ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．２３ｍｍｏｌ、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$との錯体）のジオキサン（３５ｍｌ）中の混合物に添加する。混合物を２ｈ加熱還流し、ＲＴにて１２ｈ撹拌し、ＭｅＯＨ（２．３ｍｌ）及びＴＢＭＥの添加により希釈する。混合物をａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）及び水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥し、真空濃縮し、ＦＣ（勾配：ヘプタン～ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　８／２）により精製して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：ｔ$_{R}$＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１０．０。

【０４０２】

Ａ．１７．３　　６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸の合成

６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸エチルエステル（７．２９ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１０．９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１１．８ｍｌ）及び水（１

１．８ｍｌ）中の混合物を、７５℃に３ｄ加熱する。混合物を真空濃縮し、ａｑ．ＨＣｌ（１．０Ｍ）の添加により酸性にする。得られた沈殿物をろ過し、真空乾燥して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８２．０。

【０４０３】

Ａ．１８　２－アリール－チオフェン－３－カルボン酸及び３－アリール－チオフェン－２－カルボン酸誘導体の合成（一般的手順）

それぞれのブロモ－チオフェンカルボン酸（４．６９ｍｍｏｌ）、それぞれのアリールボロン酸（４．６９ｍｍｏｌ）、イソプロパノール（１０ｍＬ）、トルエン（１０ｍＬ）及びａｑ．K_2CO_3溶液（２．０Ｍ、１１．７ｍＬ）の混合物を、窒素を用いて３ｍｉｎ脱気する。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１４ｍｍｏｌ）を添加後、混合物を８０℃に加熱し、ＬＣ－ＭＳが変換の完了を示すまで（５ｈ～３ｄ）攪拌し、ＲＴに冷却する。エーテルとａｑ．ＮａＯＨ溶液（２．０Ｍ）を添加し、相を分離し、そしてａｑ．ＨＣｌ（２．０Ｍ）の添加により、水相を酸性化する（ｐＨ１）。得られた沈殿をろ過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、そして真空乾燥して、それぞれの酸を得、これをさらに精製することなく使用する。

【０４０４】

２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボン酸

２－ブロモ－チオフェン－３－カルボン酸の、ｍ－トリルボロン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．５１　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２１７．３。

【０４０５】

２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボン酸

２－ブロモ－チオフェン－３－カルボン酸の、ｐ－トリルボロン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．５３　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２１７．１。

【０４０６】

２－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－３－カルボン酸

２－ブロモ－チオフェン－３－カルボン酸の、４－フルオロフェニル－ボロン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．５０　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２２１．１。

【０４０７】

３－ｍ－トリル－チオフェン－２－カルボン酸

３－ブロモ－チオフェン－２－カルボン酸の、ｍ－トリルボロン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．４９　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２１７．２。

【０４０８】

３－ｐ－トリル－チオフェン－２－カルボン酸

３－ブロモ－チオフェン－２－カルボン酸の、ｐ－トリルボロン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．５０　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２１７．２。

【０４０９】

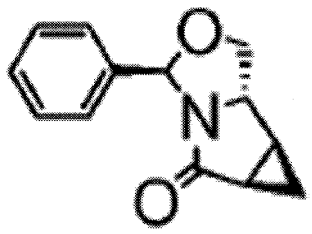
３－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－カルボン酸

３－ブロモ－チオフェン－２－カルボン酸の、４－フルオロフェニル－ボロン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．４７　ｍｉｎ；［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２２１．１。

【０４１０】

Ａ．１９　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０

］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
OLE_LINK2Ａ．１９．１　（１ａＳ，１ｂＳ，４Ｒ，５ａＲ）－４－フェニル－テトラヒドロ－３－オキサ－４ａ－アザ－シクロプロパ［ａ］ペンタレン－５－オンOLE_LINK2の合成
【０４１１】
【化３７】



【０４１２】
ＲＴにて、ＮａＨ（オイルフリー、１２．５ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１５ｍＬ）に添加する。混合物をトリメチルスルホキソニウムヨージド（１２．７ｍｍｏｌ）で少しずつ処理し、３０ｍｉｎ撹拌する。（２Ｒ，５Ｓ）－２－フェニル－３－オキサ－１－アザビシクロ［３．３．０］オクト－６－エン－８－オン（４．９７ｍｍｏｌ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９９、６４、５４７－５５５）の、ＤＭＳＯ（３．０ｍＬ）中の溶液を添加し、混合物を１６ｈ撹拌する。４℃に冷却後、水とＴＢＭＥ（１００ｍＬ）を添加し、相を分離し、そして水相をＴＢＭＥ（１００ｍＬ）で抽出する。合わせた有機層を真空濃縮し、残渣をＦＣ（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　１／１）で精製して、所望の生成物を、薄黄色の油状物として得る。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１６．３。
【０４１３】
Ａ．１９．２　（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－ベンジル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル（ｈｅｘ－２－ｙｌ））－メタノール

０℃にて、（１ａＳ，１ｂＳ，４Ｒ，５ａＲ）－４－フェニル－テトラヒドロ－３－オキサ－４ａ－アザ－シクロプロパ［ａ］ペンタレン－５－オン（１３．９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液を、水素化リチウムアルミニウム（２０．９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１４ｍＬ）中の懸濁液に滴下し、混合物を１ｈ還流下で撹拌する。０℃に冷却後、水（０．８０ｍＬ）、ａｑ．ＮａＯＨ溶液（１５％、０．８０ｍＬ）、ＴＨＦ（１５ｍＬ）及び追加の水（２．０ｍＬ）を、注意深く添加し、混合物を２ｈ激しく撹拌する。Na_2SO_4を添加し、セライトを通して懸濁液をろ過し、溶媒を真空濃縮して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０４．４。
【０４１４】
Ａ．１９．３　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－ベンジル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）－メタノール（４．２７ｍｍｏｌ）と二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６．４１ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）中の溶液を、Ｐｄ／Ｃ（８５０ｍｇ、５０％　H_2O）で処理し、水素雰囲気下（１ｂａｒ）、１６ｈ撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、残渣をＦＣ（シクロヘキサン～シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ　２／１）で精製して、所望の生成物を得る。
ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１４．３。
【０４１５】
Ａ．１９．４　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－ホルミル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．２４ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（４５ｍＬ、水で飽和。）中の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（３．１８ｍｍｏｌ）を添加する。２ｈ後、追加のペルヨージナン（０．８０ｍｍｏｌ）を添加する。さらに２．５ｈ後、ｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$溶液を添加し、相を分離し、有機層をａｑ．Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$溶液で洗浄する。水相をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機層を真空濃縮し、そして残渣をＦＣ（ペンタン～ペンタン／エーテル　４／１）で精製して、所望の生成物を得る。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、２種の回転異性体）：回転異性体Ａ（主）：δ＝０．３３－０．４０（ｍ、１Ｈ）；０．８２－０．９０（ｍ、１Ｈ）；１．４３（ｓ、９Ｈ）；１．５３－１．５７（ｍ、２Ｈ）；３．５７（ｄｄ、Ｊ＝１０．７及び４．１Ｈｚ、１Ｈ）；３．７０（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）；４．２１（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）；９．５９（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）；

回転異性体　Ｂ（副）：δ＝０．３３－０．４０（ｍ、１Ｈ）；０．８２－０．９０（ｍ、１Ｈ）；１．４８（ｓ、９Ｈ）；１．５３－１．５７（ｍ、２Ｈ）；３．５０（ｄｄ、Ｊ＝１０．７　ａｎｄ　４．１Ｈｚ、１Ｈ）；３．６１（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）；４．４０（ｂｓ、１Ｈ）；９．６６（ｂｓ、１Ｈ）。

【０４１６】

Ａ．１９．５　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ベンジルアミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－ホルミル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．４６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）の、クロロホルム（６．０ｍＬ）中の溶液に、ベンジルアミン（２．９５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加する。１０ｍｉｎ後、混合物をナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２．９５ｍｍｏｌ）で処理し、さらに１５ｈ撹拌し、そしてｓａｔ．ａｑ．ＮａＨＣＯ$_3$溶液中に注ぐ。相を分離し、水相をクロロホルムで１回抽出する。合わせた有機層を、ｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$溶液及び水で２回洗浄する。溶媒を真空濃縮して、残渣をエーテル（３０ｍＬ）中に溶解する。Ａｑ．ＨＣｌ（０．１Ｍ、４０ｍＬ）を添加し、相を分離し、そして有機層を、ａｑ．ＨＣｌ（０．１Ｍ、各３０ｍＬ）で２回洗浄する。合わせた水層をエーテル（２０ｍＬ）で洗浄し、ＮａＯＨ溶液（１．０Ｍ、２０ｍＬ）の添加によりアルカリ性にし、そしてエーテル（各４０ｍＬ）で３回抽出する。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、真空濃縮して、粗生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：ｔ$_R$＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０３．３。

【０４１７】

Ａ．１９．６　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ベンジルアミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．３２ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中の溶液を、Ｐｄ／Ｃ（５％、４６０ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下（１ｂａｒ）、３ｈ撹拌する。追加量のＰｄ／Ｃ（１５０ｍｇ）を添加し、混合物をさらに２ｈ撹拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。

ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：ｔ$_R$＝０．７３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１３．４。

【０４１８】

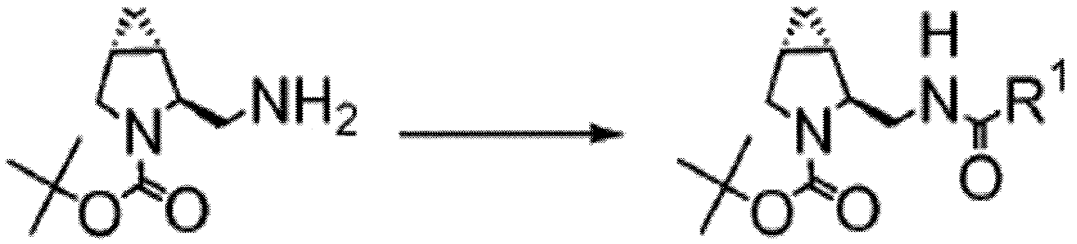
Ａ．２０　Ｎ－置換（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（アミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］－ヘキサン誘導体の合成

Ａ．２０．１　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（アミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［

３．１．０］－ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル誘導体の合成（一般的手順）

【０４１９】

【化３８】



【０４２０】

方法Ａ：

それぞれのカルボン酸（０．８５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．４０ｍｍｏｌ）とＴＢＴＵ（０．９７ｍｍｏｌ）を連続的に添加する。得られた混合物を１０ｍｉｎ撹拌し、（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．８４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の溶液で処理する。ＬＣ－ＭＳが変換の完了を示した後（１０ｍｉｎ－１６ｈ）、ｓａｔ．ａｑ．ＮａＨＣＯ$_3$溶液とエーテル（５０ｍＬ）を添加し、相を分離し、そして水相をエーテルで抽出する。合わせた有機層をｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$溶液で２回、クエン酸（水中５％）で２回、そして塩水で１回洗浄する。ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、溶媒を真空除去した後、それぞれのアミドを得、それをＦＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）で精製するか、又は、さらに精製することなく使用する。

【０４２１】

方法Ｂ：

それぞれのカルボン酸（９．４２ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ又はＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の溶液に、ＴＢＴＵ（１０．４ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（４７．１ｍｍｏｌ）を連続的に添加する。得られた混合物を１０ｍｉｎ撹拌し、（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．４２ｍｍｏｌ）で処理し、さらに６ｈ撹拌する。ＤＣＭを真空除去し、ＥｔＯＡｃと水を添加し、相を分離し、そして有機層を、水で４回、塩水で１回洗浄する。ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥後、溶媒を真空濃縮して、それぞれのアミドを得、それをＦＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）で精製するか、又は　、さらに精製することなく使用する。

【０４２２】

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（ベンゾフラン－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ａ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、ベンゾフラン－４－カルボン酸との反応により製造（M.A. Eissenstatら J. Med. Chem. 1995、38、3094－3105）。

ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５７．２。

【０４２３】

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ａ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チ

アゾール－５－カルボン酸との反応により製造（A. Andreaniら Eur. J. Med. Chem 1982、17、271－274）。
ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７７．５。
【０４２４】
（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（３－クロロ－ベンゾイルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ｂ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、３－クロロ－安息香酸との反応により製造。
ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５１．０。
【０４２５】
（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ａ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。
ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５７．２。
【０４２６】
（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ａ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸との反応により製造。
ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５９．１。
【０４２７】
（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ｂ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８１．１。
【０４２８】
（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（方法Ｂ）

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：　δ＝０．１９（ｑ、Ｊ＝４．３Ｈｚ、１Ｈ）；０．７３（ｄｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）；１．３０－１．３６（ｍ、１Ｈ）；１．３８－１．４３（ｍ、３Ｈ）；１．４５（ｓ、９Ｈ）；１．４６－１．５３（ｍ、１Ｈ）；２．２４（ｓ、３Ｈ）；３．３４－

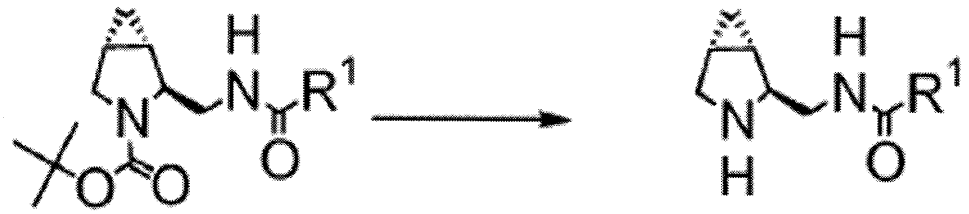
３．４２（ｍ、２Ｈ）；３．５５－３．６４（ｍ、２Ｈ）；４．１８（ｄｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）；４．４７－４．６２（ｍ、２Ｈ）；６．３６（ｓ、１Ｈ）；７．７６（ｂｓ、１Ｈ）。

【０４２９】

Ａ．２０．２　側鎖窒素原子において置換された（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（アミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］－ヘキサン誘導体の合成（一般的手順）

【０４３０】

【化３９】



【０４３１】

ジオキサン（４．０Ｍ、４．０ｍＬ）中のＨＣｌの溶液を、それぞれのＢｏｃ－保護３－アザ－ビシクロ［３．１．０］－ヘキサン誘導体（０．８０ｍｍｏｌ）の、イソプロパノール（１．０ｍＬ）又はジオキサン（４．０ｍＬ）中の溶液に添加する。ＬＣ－ＭＳが変換の完了を示した後（１～数時間）、混合物を真空濃縮する。残った残渣を再びイソプロパノール（１．０ｍＬ）に溶解し、濃縮乾固して、それぞれの脱保護生成物を塩酸塩として得、これをさらに精製することなく使用する。

【０４３２】

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（ベンゾフラン－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。　ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５７．２。

【０４３３】

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．５１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７７．０。

【０４３４】

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－３－クロロ－ベンズアミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（３－クロロ－ベンゾイルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５１．１。

【０４３５】

イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．４７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５７．１。

【０４３６】

２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５９．２。

【０４３７】

２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８１．１。

【０４３８】

２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミド

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの脱保護により製造。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝０．８８（ｑ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）；０．９３－１．００（ｍ、１Ｈ）；１．４８（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）；１．６１－１．６８（ｍ、１Ｈ）；１．７５－１．８３（ｍ、１Ｈ）；２．４７（ｓ、３Ｈ）；３．２９－３．４０（ｍ、１Ｈ）；３．４２－３．４９（ｍ、１Ｈ）；３．５２－３．６１（ｍ、１Ｈ）；３．９１－４．０３（ｍ、２Ｈ）；４．６７－４．８４（ｍ、２Ｈ）；７．１９（ｓ、１Ｈ）；９．３６（ｍ、１Ｈ）；９．５８（ｂｓ、１Ｈ）；１０．０２（ｂｓ、１Ｈ）。

【０４３９】

Ａ．２１　３－置換（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（アミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］－ヘキサン誘導体の合成

Ａ．２１．１　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（２，２，２－トリフルオロ－アセチルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

０℃にて、（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３２．０ｍｍｏｌ、１．００ｅｑ）の、ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の溶液に、エチルトリフルオロアセテート（４１．９ｍｍｏｌ、１．３ｅｑ）を添加する。混合物をＲＴにて９０ｍｉｎ撹拌し、溶媒を真空濃縮して、所望の生成物を得、これを、さらに精製することなく次の工程で使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０９．１。

【０４４０】

Ａ．２１．２　Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの合成

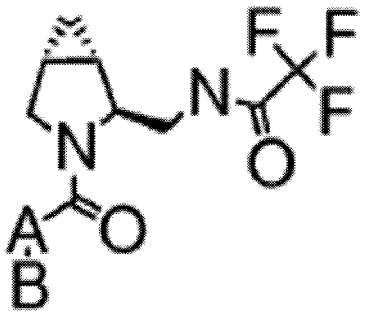
ＨＣｌのジオキサン（４Ｍ、３０ｍＬ）中の溶液を、（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（２，２，２－トリフルオロ－アセチルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３１．６ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（３０ｍＬ）中の溶液に添加し、混合物をＲＴにて６０ｍｉｎ、そして４５℃にて３０ｍｉｎ撹拌する。溶媒を真空濃縮し、得られた固形物を、少量のジオキサンで２回洗浄して、所望の生成物を得、これを、さらに精製することなく次の工程で使用する。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．６３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０９．４。

【０４４１】

Ａ．２１．３　３－置換Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミド誘導体の合成（一般的手順）

【０４４２】

【化４０】



【０４４３】

ＤＩＰＥＡ（１９．１ｍｍｏｌ）とＴＢＴＵ（７．７９ｍｍｏｌ）を、それぞれのカルボン酸（６．４３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ又はＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の溶液に、連続的に添加する。Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミド（６．３７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ又はＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液を添加する。混合物を、ＬＣ－ＭＳが反応の完了を示すまで（６０ｍｉｎ～２ｄ）撹拌し、そして、氷、ａｑ．ＨＣｌ（０．５Ｍ）及びＴＢＭＥの混合物中に注ぐ。相を分離し、水相をＴＢＭＥで抽出する。合わせた有機層を、ｓａｔ　ａｑ．$NaHCO_3$溶液で２回、塩水で１回、連続的に洗浄する。溶媒を真空濃縮して、それぞれの生成物を得、これを、さらに精製することなく次の工程で使用する。

【０４４４】

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アセタミド

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの、２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２４．３。

【０４４５】

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－２，２，２－トリフルオロ－アセタミド

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イ

ル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの、５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４４．２。

【０４４６】

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－２，２，２－トリフルオロ－アセタミド

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの、２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．２。

【０４４７】

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アセタミド

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの、２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０９．５。

【０４４８】

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アセタミド

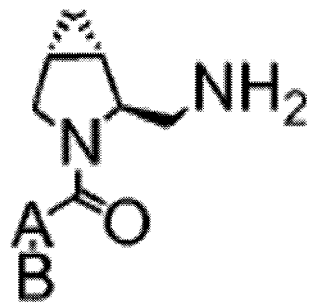
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの、２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０９．２。

【０４４９】

Ａ．２１．４　　３－置換（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（アミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］－ヘキサン誘導体の合成（一般的手順）

【０４５０】

【化４１】



【０４５１】

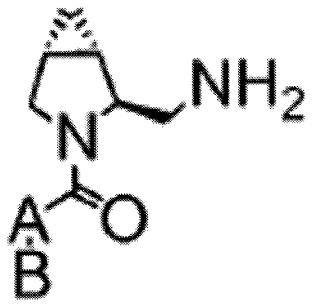
それぞれのトリフルオロ－アセタミド誘導体（２．６１ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の溶液に、ｓａｔ　ａｑ．K_2CO_3溶液（１２ｍＬ）を添加する。混合物を６０℃にて３ｈ撹拌し、部分的に真空濃縮して、ＭｅＯＨを除く。ＤＣＭを添加し、相を分離し、水相をＤＣＭで３回抽出する。合わせた有機抽出物を、Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮して、所望の一級アミンを得、これをさらに精製することなく使用する。

【０４５２】
（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノン

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アセタミドの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２８．１。
【０４５３】
（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４８．０。
【０４５４】
［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノン

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－２，２，２－トリフルオロ－アセタミドの脱保護により製造。
ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３３．１。
【０４５５】
Ａ．２１．５　３－置換（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（アミノ－メチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］－ヘキサン誘導体の合成（一般的手順ＩＩ）
【０４５６】
【化４２】



【０４５７】
それぞれのトリフルオロ－アセタミド誘導体（４．１０ｍｍｏｌ）の、イソプロパノール（３５ｍＬ）中の溶液に、ａｑ．ＮａＯＨ　溶液（１．０Ｍ、８．５ｍＬ）を添加する。混合物をＲＴに３ｈ撹拌し、ＥｔＯＡｃと水で希釈する。相を分離し、水相をＥｔＯＡｃで１回抽出する。合わせた有機抽出物を水と塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空濃縮して、所望の一級アミンを得、これをさらに精製することなく使用する。
【０４５８】
（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－イル）－メタノン

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アセタミドの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．３。

【０４５９】

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－イル）－メタノン

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アセタミドの脱保護により製造。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．７９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．４。

【０４６０】

Ａ．２２　［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－（５－ブロモ－ピリミジン－２－イル）－アミンの合成

Ａ．２２．１　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４．１ｍｍｏｌ）の、ｏ－キシレン（３０ｍＬ）中の溶液に、５－ブロモ－２－クロロ－ピリミジン（１８．４ｍｍｏｌ）を添加する。K_2CO_3（４２．４ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（４２．４ｍｍｏｌ）を連続的に添加し、混合物を１７ｈ、１４０℃に加熱する。混合物をＲＴに冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）で希釈する。相を分離し、水相をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、そして真空濃縮する。得られた茶色がかった固体を、エーテル（７５ｍＬ）中で攪拌する。懸濁液をろ過し、そしてエーテル（２５ｍＬ）で洗浄し、残渣を真空乾固して、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６９．０。

【０４６１】

Ａ．２２．２　［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－（５－ブロモ－ピリミジン－２－イル）－アミンの合成

ＨＣｌのジオキサン（４．０Ｍ、２２ｍＬ）中の溶液を、（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８．６７ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（２０ｍＬ）中の溶液に添加する。９０ｍｉｎ後、溶媒を真空濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく使用する。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．６４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６９．０。

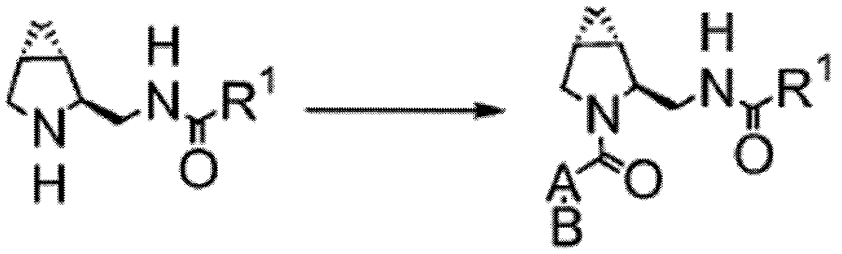
【０４６２】

Ｂ．　実施例の製造：

Ｂ．１　カルボン酸アミド誘導体の合成（一般的手順）

【０４６３】

【化４３】



【０４６４】

それぞれのカルボン酸（０．０３５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）の、ＤＭＦ（０．２５ｍＬ）又はＭｅＣＮ（０．３５ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０５８ｍｍｏｌ、２．０ｅｑ）のＤＭＦ（０．１５ｍＬ）中の溶液、及びＴＢＴＵ（０．０３５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）のＤＭＦ（０．１５ｍＬ）中の溶液を連続的に添加する。得られた混合物を、それぞれの３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体（０．０２９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ、遊離塩基又は塩酸塩）とＤＩＰＥＡ（０．０７３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．１５ｍＬ）中の溶液で処理する。混合物を一晩振騰し、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（塩基性勾配）で精製して、それぞれのアミド誘導体を得る。

【０４６５】

実施例１

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－トリフルオロメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．０。

【０４６６】

実施例２

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、ビフェニル－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３７．１。

【０４６７】

実施例３

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、３－トリフルオロメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．１。

【０４６８】

実施例４

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メトキシ－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－メトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９１．２。

【０４６９】

実施例５

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．１。

【０４７０】

実施例６

ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８６．１。

【０４７１】

実施例７

ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．１。

【０４７２】

実施例８

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．２。

【０４７３】

実施例９

ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３

．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．０。

【０４７４】

実施例１０

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（２－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．１。

【０４７５】

実施例１１

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．１。

【０４７６】

実施例１２

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．１。

【０４７７】

実施例１３

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．１。

【０４７８】

実施例１４

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．１。

【０４７９】

実施例１５

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（４－エチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０６．１。

【０４８０】

実施例１６

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９３．１。

【０４８１】

実施例１７

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９７．１。

【０４８２】

実施例１８

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、ビフェニル－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５７．０。

【０４８３】

実施例１９

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７５．１。

【０４８４】

実施例２０

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、３’－メチル－ビフェニル－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７１．２。

【０４８５】

実施例２１

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－クロロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、３’－クロロ－ビフェニル－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９０．９。

【０４８６】

実施例２２

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’，４’－ジメチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、３’，４’－ジメチル－ビフェニル－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．４０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８５．２。

【０４８７】

実施例２３

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－４－フェニル－ピリミジン－５－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－メチル－４－フェニル－ピリミジン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．１９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７３．１。

【０４８８】

実施例２４

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－（２－アミノ－チアゾール－４－イル）－ベンゾイル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－（２－アミノ－チアゾール－４－イル）－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．１５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７９．２。

【０４８９】

実施例２５

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－フェニル－ピラジン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、３－フェニル－ピラジン－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．１８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５８．９。

【０４９０】

実施例２６

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ピラゾール－１－イル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－ピラゾール－１－イル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４７．１。

【０４９１】

実施例２７

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ブロモ－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、３－ブロモ－チオフェン－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６５．０。

【０４９２】

実施例２８

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メトキシ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－メトキシ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０８．２。

【０４９３】

実施例２９

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－ブロモ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．４１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５５５．９。

【０４９４】

実施例３０

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７８．１。

【０４９５】

実施例３１

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－シクロヘキシル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．４２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．２。

【０４９６】

実施例３２

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－チオフェン－２－イル－ベンゾイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－チオフェン－２－イル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．１。

【０４９７】

実施例３３

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－メチル－２－ｐ－トリル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－メチル－２－ｐ－トリル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７５．２。

【０４９８】

実施例３４

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－フェニル－［１，６］ナフチリジン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ

）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、２－フェニル－［１，６］ナフチリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０９．１。

【０４９９】

実施例３５

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－オキサゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．３０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８０．１。

【０５００】

実施例３６

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（６－クロロ－２－フェニル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、６－クロロ－２－フェニル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。　ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３１．１。

【０５０１】

実施例３７

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、４－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．０。

【０５０２】

実施例３８

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［４－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

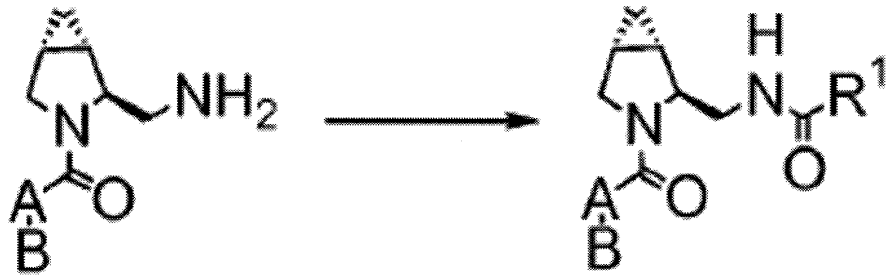
６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドの、４－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．２６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．１。

【０５０３】

Ｂ．２　カルボン酸アミド誘導体の合成（一般的手順ＩＩ）

【０５０４】

【化４４】



【０５０５】
それぞれのカルボン酸（０．０３０ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）のＤＭＦ（０．２０ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０７５ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ）のＤＭＦ（０．１５ｍＬ）中の溶液及びＴＢＴＵ（０．０３０ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）のＤＭＦ（０．１５ｍＬ）中の溶液を連続的に添加する。得られた混合物を、それぞれの３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体（０．０２５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）の、ＤＭＦ（０．４０ｍＬ）中の溶液で処理する。混合物を一晩振騰し、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣで精製して、それぞれのアミド誘導体を得る。

【０５０６】
実施例３９
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、OLE_LINK3２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－OLE_LINK3カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９０．１。

【０５０７】
実施例４０
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７４．４。

【０５０８】
実施例４１
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７４．４。

【０５０９】

実施例４２
６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０８．４。

【０５１０】

実施例４３
２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０２．４。

【０５１１】

実施例４４
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－ブロモ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．３。

【０５１２】

実施例４５
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－トリフルオロメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．３。

【０５１３】

実施例４６
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－クロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６６．３。

【０５１４】

実施例４７
３，５－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，５－ジメトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．４。

【０５１５】

実施例４８
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５０．３。

【０５１６】

実施例４９
１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５０．５。

【０５１７】

実施例５０
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６４．４。

【０５１８】

実施例５１
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５１．３。

【０５１９】

実施例５２
ナフタレン－１－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、ナフタレン－１－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８２．４。

【０５２０】

実施例５３
キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、キノリン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．４。

【０５２１】

実施例５４
イソキノリン－１－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、イソキノリン－１－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．４。

【０５２２】

実施例５５
キノリン－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、キノリン－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．４。

【０５２３】

実施例５６
１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７１．４。

【０５２４】

実施例５７
１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８５．４。

【０５２５】

実施例５８
１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．４。

【０５２６】

実施例５９
１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８６．４。

【０５２７】

実施例６０
１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９９．４。

【０５２８】

実施例６１OLE_LINK5
ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－OLE_LINK5カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７３．３。

【０５２９】

実施例６２
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．３。

【０５３０】

実施例６３
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．３。

【０５３１】

実施例６４
２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．３。

【０５３２】

実施例６５
５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．４。

【０５３３】

実施例６６
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７８．３。

【０５３４】
実施例６７
３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．３。

【０５３５】
実施例６８
イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７８．３。

【０５３６】
実施例６９
２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．３。

【０５３７】
実施例７０
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９４．３。

【０５３８】
実施例７１
２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸との反応により製造。

ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９４．３。

【０５３９】

実施例７２

６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２８．３。

【０５４０】

実施例７３

２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２２．０。

【０５４１】

実施例７４

３－ブロモ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、３－ブロモ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３０．２。

【０５４２】

実施例７５

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、３－トリフルオロメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２０．３。

【０５４３】

実施例７６

３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス

－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、３－クロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８６．３。

【０５４４】

実施例７７

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３，５－ジメトキシ－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、３，５－ジメトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．３。

【０５４５】

実施例７８

２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７０．３。

【０５４６】

実施例７９

１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７０．３。

【０５４７】

実施例８０

２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８４．３。

【０５４８】

実施例８１

３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス

－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７１．３。

【０５４９】

実施例８２

ナフタレン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、ナフタレン－１－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０２．３。

【０５５０】

実施例８３

キノリン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、キノリン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．３。

【０５５１】

実施例８４

イソキノリン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、イソキノリン－１－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．３。

【０５５２】

実施例８５

キノリン－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、キノリン－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．３。

【０５５３】

実施例８６

１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス

－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９１．２。

【０５５４】

実施例８７

１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０５．４。

【０５５５】

実施例８８

１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．３。

【０５５６】

実施例８９

１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０６．３。

【０５５７】

実施例９０

１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１９．３。

【０５５８】

実施例９１

イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス

－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．２。

【０５５９】

実施例９２

２，８－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，８－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２０．４。

【０５６０】

実施例９３

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．２。

【０５６１】

実施例９４

２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１６．３。

【０５６２】

実施例９５

５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２３．２。

【０５６３】

実施例９６

イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－

ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９８．３。

【０５６４】

実施例９７

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノンの、３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．３。

【０５６５】

実施例９８

２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９５．３。

【０５６６】

実施例９９

２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７９．４。

【０５６７】

実施例１００

２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７９．３。

【０５６８】

実施例１０１

６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［１，３］ジオキシン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１３．３。

【０５６９】

実施例１０２

２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０７．４。

【０５７０】

実施例１０３

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、３－トリフルオロメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０５．３。

【０５７１】

実施例１０４

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－クロロ－ベンズアミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、３－クロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７１．３。

【０５７２】

実施例１０５

Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３，５－ジメトキシ－ベンズアミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、３，５－ジメトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９７．３。

【０５７３】
実施例１０６
２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５５．３。

【０５７４】
実施例１０７
１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．６９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５５．２。

【０５７５】
実施例１０８
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６９．３。

【０５７６】
実施例１０９
３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、３，５－ジメチル－イソキサゾール－４－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５６．３。

【０５７７】
実施例１１０
ナフタレン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、ナフタレン－１－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性

）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８７．４。

【０５７８】

実施例１１１

キノリン－８－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、キノリン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．３。

【０５７９】

実施例１１２

イソキノリン－１－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、イソキノリン－１－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．４。

【０５８０】

実施例１１３

キノリン－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、キノリン－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．４。

【０５８１】

実施例１１４

１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．３。

【０５８２】

実施例１１５

１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。

ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９０．１。

【０５８３】

実施例１１６

１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７７．３。

【０５８４】

実施例１１７

１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９１．２。

【０５８５】

実施例１１８

イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７７．３。

【０５８６】

実施例１１９

２，８－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，８－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０５．４。

【０５８７】

実施例１２０

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル

）－メタノンの、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７７．４。

【０５８８】

実施例１２１

２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０１．３。

【０５８９】

実施例１２２

５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０８．３。

【０５９０】

実施例１２３

イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．３。

【０５９１】

実施例１２４

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９７．３。

【０５９２】

実施例１２５

１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－ア

ザービシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド

［２－アミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－イル］－（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－メタノンの、１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０４．４。

【０５９３】

実施例１２６

２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－メトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６２．１。

【０５９４】

実施例１２７

５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．０。

【０５９５】

実施例１２８

４－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－ブロモ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０９．９。

【０５９６】

実施例１２９

４－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－クロロ－２－メトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．０。

【０５９７】

実施例１３０

３，４－ジクロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメ

チル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，４－ジクロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．０１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５００．０。

【０５９８】

実施例１３１

２－クロロ－４，５－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－クロロ－４，５－ジフルオロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０２．０。

【０５９９】

実施例１３２

２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－フルオロ－５－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６４．１。

【０６００】

実施例１３３

３－フルオロ－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－フルオロ－２－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６４．１。

【０６０１】

実施例１３４

５－フルオロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、５－フルオロ－２－メトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８０．１。

【０６０２】

実施例１３５

３－クロロ－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－

イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－クロロ－２－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８０．０。

【０６０３】

実施例１３６

２－クロロ－３－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－クロロ－３－フルオロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８４．０。

【０６０４】

実施例１３７

２，５－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，５－ジメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．０。

【０６０５】

実施例１３８

３，４－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，４－ジメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．０。

【０６０６】

実施例１３９

２，５－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，５－ジメトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．０。

【０６０７】

実施例１４０

２－クロロ－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２

－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－クロロ－４－フルオロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８４．０。

【０６０８】

実施例１４１

２－クロロ－３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－クロロ－３－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８０．０。

【０６０９】

実施例１４２

２，４－ジクロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，４－ジクロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５００．０。

【０６１０】

実施例１４３

４－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メチル－３－トリフルオロメチル－　安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝１．００ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１４．１。

【０６１１】

実施例１４４

４－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メトキシ－２－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．２。

【０６１２】

実施例１４５

４－エチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］

－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－エチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．０。

【０６１３】

実施例１４６

４－メトキシ－３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メトキシ－３－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．１。

【０６１４】

実施例１４７

３，５－ジメチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，５－ジメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．０。

【０６１５】

実施例１４８

５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、５－ブロモ－２－クロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４３．９。

【０６１６】

実施例１４９

３－シアノ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－シアノ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５６．９。

【０６１７】

実施例１５０

４－シアノ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］

－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－シアノ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５７．０。

【０６１８】

実施例１５１

２，４－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，４－ジメトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．０。

【０６１９】

実施例１５２

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－２－モルフォリン－４－イル－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－モルフォリン－４－イル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１７．１。

【０６２０】

実施例１５３

２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３０．１。

【０６２１】

実施例１５４

４－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－クロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９５ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６６．０。

【０６２２】

実施例１５５

２，３－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル

メチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，３－ジメトキシ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．０。

【０６２３】

実施例１５６

３－ユード－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－ユード－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５５７．９。

【０６２４】

実施例１５７

４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メトキシ－３－トリフルオロメチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３０．０。

【０６２５】

実施例１５８

２－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－クロロ－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６６．１。

【０６２６】

実施例１５９

２－ブロモ－５－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－ブロモ－５－メチル－安息香酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２３．９。

【０６２７】

実施例１６０

５－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビ

シクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、５－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９１．９。

【０６２８】

実施例１６１

３，５－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，５－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０６．０。

【０６２９】

実施例１６２

２，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０６．０。

【０６３０】

実施例１６３

２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９１．９。

【０６３１】

実施例１６４

６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、６－トリフルオロメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４５．９。

【０６３２】

実施例１６５

３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ

，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，６－ジメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０６．０。

【０６３３】

実施例１６６

３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２．０。

【０６３４】

実施例１６７

２，３，６－トリメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２，３，６－トリメチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８６ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２０．０。

【０６３５】

実施例１６８

６－クロロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、６－クロロ－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１１．９。

【０６３６】

実施例１６９

３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．７７ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．０。

【０６３７】

実施例１７０
２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９１ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８６．１。

【０６３８】
実施例１７１
４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．１。

【０６３９】
実施例１７２
クロマン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、クロマン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．１。

【０６４０】
実施例１７３
クロマン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、クロマン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９０ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．１。

【０６４１】
実施例１７４
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８２ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．９。

【０６４２】
実施例１７５
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．９４ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．９。

【０６４３】
実施例１７６
４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

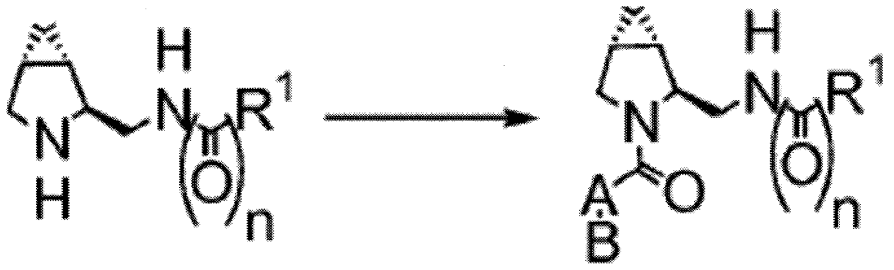
（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－８－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８３ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１７．１。

【０６４４】
実施例１７７
４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンの、４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸との反応により製造。ＬＣ－ＭＳ（塩基性）：t_R＝０．８９ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．１。

【０６４５】
Ｂ．３　カルボン酸アミド誘導体の合成（一般的手順ＩＩＩ）

【０６４６】
【化４５】



【０６４７】
それぞれのカルボン酸（０．１８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）を、ＴＢＴＵ（０．２０ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の、ＤＭＦ又はＭｅＣＮ（０．５０ｍＬ）中の溶液及びＤＩＰＥＡ（０．２７ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）で、連続的に処理する。１５ｍｉｎ後、それぞれの３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体（０．１８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ、塩酸塩

）とＤＩＰＥＡ（０．２７ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）の、ＤＭＦ又はＭｅＣＮ（０．５０ｍＬ）中の溶液を添加する。混合物を２０ｈ撹拌し、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（酸性勾配）で精製して、それぞれのアミド誘導体を得る。

【０６４８】

Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－３－クロロ－ベンズアミドを出発物質として：

【０６４９】

【表１】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R[min]	$[M+H]^+$
１７８	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－クロロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.02 1.06	471.9
１７９	３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	0.98 1.02	437.9
１８０	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.05 1.08	505.9
１８１	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	0.99 1.03	455.9
１８２	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	0.99 1.03	455.9
１８３	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.07 1.11	495.9
１８４	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.10 1.14	509.9

【０６５０】

【表２】

１８５	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－メトキシ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	0.99 1.04	467.9
１８６	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－シアノ－フェニル）－２－シクロプロピル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.05 1.09	502.9
１８７	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.05 1.09	483.9
１８８	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	1.09 1.11	537.9
１８９	Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－３－クロロ－ベンズアミド	酸性	1.08 1.09	529.8
１９０	３－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－シアノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－ベンズアミド	酸性	0.99 1.03	476.9

【０６５１】
イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドを出発物質として：
【０６５２】

【表３】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R[min]	$[M+H]^+$
１９１	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.85 0.89	526.0
１９２	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.85 0.87	486.1
１９３	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.86 0.89	526.0
１９４	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.85 0.88	553.9
１９５	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.83 0.84	490.0

【０６５３】

【表４】

１９６	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.87 0.91	525.1
１９７	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.85 0.90	486.1
１９８	イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.83 0.86	510.0

【０６５４】

２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドを出発物質として：

【０６５５】

【表５】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R [min]	[M+H]$^+$
１９９	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.99 1.03	478.0
２００	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.98 1.03	478.0
２０１	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.06 1.09	528.0
２０２	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.05 1.10	537.9
２０３	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.06 1.12	488.0
２０４	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.05 1.10	488.0
２０５	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.12	527.9

【０６５６】

【表６】

２０６	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.05 1.10	555.8
２０７	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.01 1.04	496.0
２０８	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.06□11	488.0
２０９	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－フルオロ－２－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.03 1.07	492.0
２１０	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.03 1.14	527.9
２１１	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.05 1.10	488.1
２１２	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－メタンスルフォニルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.87 0.92	552.9

【０６５７】

【表７】

２１３	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－アセチルアミノ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.84 0.88	517.1
２１４	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.08	512.3
２１５	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.97 1.01	460.0
２１６	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.04 1.10	486.0
２１７	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.97 1.05	489.0
２１８	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	1.00 1.06	507.0

【０６５８】

２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドを出発物質として：

【０６５９】

【表８】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R [min]	$[M+H]^+$
２１９	2，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－フェニル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.93 0.98	510.8
２２０	2，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－ジメチルアミノ－５－（３－フルオロ－フェニル）－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.97 1.01	528.9

【０６６０】

６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドを出発物質として：

【０６６１】

【表９】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R [min]	$[M+H]^+$
２２１	６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ｍ－トリル－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.93	477.4
２２２	６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３－ｐ－トリル－チオフェン－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.93	477.4
２２３	６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［３－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.90	481.2
２２４	６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.96	477.4
２２５	６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.96	477.3
２２６	６－メチル－イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［２－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－３－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.92	481.3

【０６６２】

２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－アミドを出発物質として：

【０６６３】

【表１０】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R [min]	[M+H]$^+$
２２７	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（４’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.94 0.98	447.3
２２８	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－フルオロ－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.94 0.98	447.3
２２９	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（４’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.96 1.01	443.3
２３０	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（３’－メチル－ビフェニル－２－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.96 1.01	443.3
２３１	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.90 0.94	468.2
２３２	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｐ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.92 0.96	464.2
２３３	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.95 0.99	546.2

【０６６４】

【表１１】

２３４	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.90 0.94	450.2
２３５	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ジメチルアミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.92 0.99	493.3
２３６	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－アミノ－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.81 0.86	465.2
２３７	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.98 1.03	490.3
２３８	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，４－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.95 0.99	478.3
２３９	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｏ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.91 0.95	464.2
２４０	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－［５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－カルボニル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル｝－アミド	酸性	0.95 1.00	478.3

【０６６５】

［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イル）メチル］－（５－ブロモ－ピリミジン－２－イル）－アミンを出発物質として：

【０６６６】

【表１２】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R [min]	[M+H]$^+$
２４１	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－クロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.03 1.08	503.8
２４２	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.00 1.05	487.9
２４３	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	0.99 1.05	487.9
２４４	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノン	酸性	1.01 1.08	483.9
２４５	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［２－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.05 1.10	537.8
２４６	［５－（４－ブロモ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－メタノン	酸性	1.04 1.09	547.8
２４７	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３，５－ジメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.04 1.11	497.9
２４８	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（２，３－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.04 1.11	537.9

【０６６７】

【表１３】

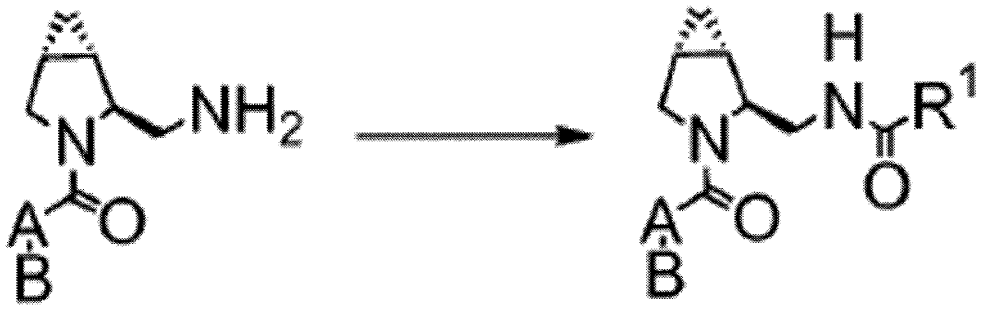
２４９	［５－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－メタノン	酸性	1.05 1.10	565.7
２５０	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３，４－ジクロロ－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.07 1.12	537.8
２５１	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－（２－メチル－５－フェニル－チアゾール－４－イル）－メタノン	酸性	0.98 1.04	469.9
２５２	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.03 1.09	501.9
２５３	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［５－（３－フルオロ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－２－メチル－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.08 1.12	555.7
２５４	｛（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ）－メチル］－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル｝－［２－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール－４－イル］－メタノン	酸性	1.08 1.14	527.8

【０６６８】

Ｂ．４　カルボン酸アミド誘導体の合成（一般的手順ＩＶ）

【０６６９】

【化４６】



【０６７０】
それぞれのカルボン酸（０．０９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の溶液を、ＴＢＴＵ（０．０９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）とＤＩＰＥＡ（０．２５ｍｍｏｌ、２．７ｅｑ）で連続的に処理する。３０ｍｉｎ後、それぞれの３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン誘導体（０．０９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）の、ＤＭＦ（０．５０ｍＬ）中の溶液を添加する。混合物を１２ｈ攪拌し、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（塩基性勾配）で精製して、それぞれのアミド誘導体を得る。
【０６７１】
（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノンを出発物質として：
【０６７２】

【表１４】

実施例	化合物名	LC－MS		
		溶出液	t_R [min]	$[M+H]^+$
２５５	ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.89 0.93	473.1
２５６	２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.91 0.95	487.2
２５７	ベンゾチアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.95 1.01	489.1
２５８	７－クロロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.02 1.05	506.0
２５９	７－フルオロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.99 1.03	490.1
２６０	ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.90 0.96	477.1
２６１	６－メチル－ピロロ［２，１－ｂ］チアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.93 0.98	491.0
２６２	７－クロロ－２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.01 1.05	538.1

【０６７３】

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－イル）－メタノンを出発物質として：

【０６７４】

【表１５】

実施例	化合物名	ＬＣ－ＭＳ		
		溶出液	t_R [min]	[M+H]$^+$
２６３	１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.03 1.07	470.3
２６４	キノリン－８－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.00 1.04	468.4
２６５	４－メチル－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロール－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.05 1.09	460.1
２６６	３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.06 1.10	474.4
２６７	２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.01 1.04	481.4
２６８	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.00 1.04	448.7
２６９	２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.99 1.04	435.3

【０６７５】

【表１６】

２７０	５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.10 1.13	488.2
２７１	３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	1.07 1.11	495.3
２７２	３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	1.06 1.11	451.1
２７３	３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	1.04 1.09	431.3
２７４	ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.07	475.3
２７５	ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.05 1.08	459.2
２７６	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.03 1.07	459.2
２７７	ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.06	458.3
２７８	２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｐ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.08	472.3

【０６７６】

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－イル）－メタノンを出発物質として：

【０６７７】

【表１７】

実施例	化合物名	LC−MS		
		溶出液	t_R [min]	$[M+H]^+$
２７９	１−メチル−１Ｈ−インドール−３−カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）−３−（２−ｍ−トリル−チオフェン−３−カルボニル）−３−アザ−ビシクロ［３．１．０］ヘクス−２−イルメチル］−アミド	酸性	1.03 1.08	470.5
２８０	１−メチル−１Ｈ−インドール−４−カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）−３−（２−ｍ−トリル−チオフェン−３−カルボニル）−３−アザ−ビシクロ［３．１．０］ヘクス−２−イルメチル］−アミド	酸性	1.03 1.08	470.5
２８１	キノリン−８−カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）−３−（２−ｍ−トリル−チオフェン−３−カルボニル）−３−アザ−ビシクロ［３．１．０］ヘクス−２−イルメチル］−アミド	酸性	0.99 1.03	468.6
２８２	４−メチル−４Ｈ−フロ［３，２−ｂ］ピロール−５−カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）−３−（２−ｍ−トリル−チオフェン−３−カルボニル）−３−アザ−ビシクロ［３．１．０］ヘクス−２−イルメチル］−アミド	酸性	1.04 1.08	460.4
２８３	６−メチル−ピロロ［２，１−ｂ］チアゾール−７−カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）−３−（２−ｍ−トリル−チオフェン−３−カルボニル）−３−アザ−ビシクロ［３．１．０］ヘクス−２−イルメチル］−アミド	酸性	1.02 1.06	476.4
２８４	ピロロ［２，１−ｂ］チアゾール−７−カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）−３−（２−ｍ−トリル−チオフェン−３−カルボニル）−３−アザ−ビシクロ［３．１．０］ヘクス−２−イルメチル］−アミド	酸性	0.99 1.04	462.3

【０６７８】

【表１８】

２８５	３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサジン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.05 1.10	474.6
２８６	２，３－ジヒドロ－チエノ［３，４－ｂ］［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.01 1.04	481.2
２８７	２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.99 1.04	449.5
２８８	２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.98 1.04	435.3
２８９	５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.10 1.14	488.4
２９０	３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	1.06 1.11	495.3
２９１	３－クロロ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	1.06 1.10	451.3
２９２	３－メチル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－ベンズアミド	酸性	1.04 1.09	431.4

【０６７９】

【表１９】

２９３	ベンゾ［２，１，３］チアジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.05 1.08	475.5
２９４	ベンゾ［２，１，３］オキサジアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.05 1.07	459.5
２９５	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.02 1.06	459.5
２９６	ベンゾチアゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.03 1.09	474.5
２９７	２－メチル－ベンズオキサゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	1.08	472.6
２９８	２－メチル－ベンズオキサゾール－７－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－ｍ－トリル－チオフェン－３－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド	酸性	0.99 1.03	472.5

【０６８０】

Ｂ．５　　実施例２９９

２－クロロ－ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド

（（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－アミノメチル－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－３－イル）－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－イル）－メタノン（０．２４ｍｍｏｌ）の、ＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）中の溶液を、ＤＩＰＥＡ（０．４９ｍｍｏｌ）と２－クロロ－ベンゾチアゾール－４－カルボニルクロリド（０．２４ｍｍｏｌ；ＵＳ３６５４２９６）で連続的に処理する。混合物を３０ｈ撹拌し、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣで精製して、所望のアミドを得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝１．０３ｍｉｎ；$[M+H]^+$＝５２３．０。

【０６８１】

Ｂ．６　　実施例３００

ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－

２－イルメチル］－アミド

２－クロロ－ベンゾチアゾール－４－カルボン酸［（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（２－メチル－５－ｍ－トリル－チアゾール－４－カルボニル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘクス－２－イルメチル］－アミド（０．０４ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）中の溶液を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、５０ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下（１ｂａｒ）で３ｈ攪拌する。セライトを通してろ過し、溶媒を除いた後、所望の生成物を得る。ＬＣ－ＭＳ：t_R＝０．９８ｍｉｎ；［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８９．１。

【０６８２】

ＩＩ．　生物学的試験

Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　アッセイ

式（Ｉ）の化合物のオレキシン受容体拮抗活性は、次の実験法の一つに従って測定される。

【０６８３】

実験方法：

細胞内カルシウム濃度の測定：

ヒトオレキシン－１受容体及びヒトオレキシン－２受容体を発現しているチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞をそれぞれ３００μｇ/ｍｌのＧ４１８、１００Ｕ/ｍｌのペニシリン、１００μｇ/ｍｌのストレプトマイシン及び１０％熱不活性化牛胎児血清（ＦＣＳ）を含む培地（Ｌ－グルタミン含有ハム　Ｆ－１２）で培養する。予め、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）に溶解した１％ゼラチンで被覆した３８４穴の黒色の透明底の滅菌プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ）に１穴当り２０、０００個の細胞を播種する。播種したプレートは、５％のCO_2下、３７℃で一晩インキュベートする。

【０６８４】

作働薬のヒトオレキシン－Ａを、ＭｅＯＨ：水（１：１）中の１ｍＭ保存溶液として調製し、アッセイでの使用に際しては、０．１％牛血清アルブミン（ＢＳＡ）、０．３７５ｇ／ｌの$NaHCO_3$及び２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＨＢＳＳに、３ｎＭの最終濃度に希釈する。

【０６８５】

拮抗薬はＤＭＳＯに１０ｍＭの保存溶液として調製したのち、３８４穴のプレートに、最初はＤＭＳＯで、それから０．１％牛血清アルブミン（ＢＳＡ）、０．３７５ｇ／ｌの$NaHCO_3$及び２０ｍＭのＨＥＰＥＳを含むＨＢＳＳで希釈する。

【０６８６】

アッセイの日に、染色バッファー５０ｍｌ（１％のＦＣＳ、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、０．３７５ｇ／ｌの$NaHCO_3$、５ｍＭのプロベネシド（シグマ）及び３μＭの蛍光カルシウム指示薬のフルオ　－４ＡＭ（１０％のプルロン酸を含むＤＭＳＯ中の１ｍＭ保存溶液）（モルキュラープローブス社製）を含むＨＢＳＳ）を各ウェルに添加する。

【０６８７】

その３８４穴セルプレートを３７℃で５０分間、５％CO_2下でインキュベートし、続いて、測定前に、３０～１２０分間、ＲＴにて平衡化する。

【０６８８】

蛍光イメージングプレートリーダー（ＦＬＩＰＲ２又はＦＬＩＰＲ　Ｔｅｔｒａ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）内で、各ウェル１０μｌの容量の拮抗薬をプレートに添加し、１０分間インキュベートし、最後に各ウェル１０μｌの作働薬を加える。各ウェルの蛍光を１秒間隔で測定し、各蛍光ピークの高さを、拮抗薬をビークルに代えた３ｎＭのオレキシン－Ａによって誘発される蛍光ピークの高さと比較する。各拮抗薬に対して、IC_{50}値（作働薬による反応を５０％抑制するために必要とされる化合物の濃度）を測定する。ＦＬＩＰＲ　Ｔｅｔｒａでは、非最適化及び最適化条件を用いた。最適化条件は、ピペット操作のスピード及び細胞分裂レジメの調整により確立した。化合物の、算出されるIC_{50}値は、各日の細胞アッセイ操作により変動する。この種の変動は、当業者に

既知である。

【０６８９】

２８９個の例示化合物の拮抗活性（ＩＣ$_{50}$値）は、ＯＸ１受容体に関して、２－８５８３ｎＭの範囲内であり；このアッセイにおいては、１１化合物が、１００００ｎＭより大きなＩＣ$_{50}$値を示した。すべての例示化合物のＩＣ$_{50}$値は、ＯＸ２受容体に関して、１－５３０３ｎＭの範囲内である。選択した化合物の拮抗活性を表１に示す。

【０６９０】

【表２０】

表１

実施例の化合物	OX_1 IC_{50} (nM)	OX_2 IC_{50} (nM)
2	34	102
11	14	66
19	22	174
23	35	338
24	102	647
29	4	27
31	960	167
32	15	55
37	85	35
42	49	12
43	26	19
45	110	61
51	81	41
52	155	228
54	26	18
58	37	57
73	21	9
74	84	48
80	29	10
112	115	12

【０６９１】

【表２１】

実施例の化合物	OX_1 IC_{50} (nM)	OX_2 IC_{50} (nM)
115	178	48
117	80	8
118	225	41
124	7028	12
147	324	26
148	1075	102
169	>10000	61
177	691	88
186	3263 [1)]	296 [1)]
201	673 [1)]	349 [1)]
220	115 [1)]	48 [1)]
222	96 [2)]	79 [2)]
237	29 [2)]	38 [2)]
244	51 [1)]	639 [1)]
252	79 [1)]	350 [1)]
256	64 [2)]	55 [2)]
260	16 [2)]	31 [2)]
266	65 [2)]	19 [2)]
274	58 [2)]	55 [2)]
282	117 [2)]	32 [2)]
297	83 [2)]	16 [2)]
299	28 [2)]	14 [2)]

表１の値は、ＦＬＩＰＲ２を用いて；又は

1) ＦＬＩＰＲ Ｔｅｔｒａ、非最適化条件；若しくは

2) ＦＬＩＰＲ Ｔｅｔｒａ、最適化条件を用いて測定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/052985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/52 C07D405/12 C07D417/14 C07D513/04 A61K31/403
A61P25/00

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 A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI 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 03/051368 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; NASH DAVID JOHN) 26 June 2003 (2003-06-26) the whole document	1-18
A	WO 2004/026866 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; COULTON STEVEN [GB]; J) 1 April 2004 (2004-04-01) the whole document	1-18
A	CAI J ET AL: "Antagonists of the orexin receptors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 16, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 631-646, XP002458093 ISSN: 1354-3776 pages 635-638	1-18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
8 January 2009	15/01/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, Paola

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/052985

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/038251 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; AISSAOUI HAMED [FR]; BOSS CHRISTOPH) 3 April 2008 (2008-04-03) the whole document	1-18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2008/052985

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051368 A	26-06-2003	AU 2002352447 A1	30-06-2003
WO 2004026866 A	01-04-2004	AT 344261 T	15-11-2006
		AU 2003262516 A1	08-04-2004
		DE 60309481 T2	21-06-2007
		EP 1539747 A1	15-06-2005
		ES 2273083 T3	01-05-2007
		JP 2006504695 T	09-02-2006
		US 2006040937 A1	23-02-2006
WO 2008038251 A	03-04-2008	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D 413/12		
A61K 31/422	*(2006.01)*	A61K 31/422		
A61K 31/538	*(2006.01)*	A61K 31/538		
C07D 513/04	*(2006.01)*	C07D 513/04	331	
A61K 31/4188	*(2006.01)*	A61K 31/4188		
A61K 31/428	*(2006.01)*	C07D 513/04	325	
A61K 31/423	*(2006.01)*	A61K 31/428		
A61P 25/20	*(2006.01)*	A61K 31/423		
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P 25/20		
A61P 25/30	*(2006.01)*	A61P 25/22		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/30		
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P 25/28		
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P 25/24		
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P 25/14		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 25/16		
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P 25/00	101	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P 3/00		
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P 3/04		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P 9/12		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 9/00		
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P 9/10		
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P 13/12		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 3/06		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P 35/00		
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P 37/08		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P 15/08		
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P 19/10		
		A61P 19/06		

(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,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ハメッド アイサオウイ
フランス国 Ｆ－６８８４０ プルヴェルシャイム アレー デ グリオット ４
(72)発明者 クリストフ ボス
スイス国 ＣＨ－４１２３ アルシュビル ミューズマットヴェグ ８９
(72)発明者 マルクス グーデ
スイス国 ＣＨ－４１２３ アルシュビル グラベンリング ９
(72)発明者 ラルフ コベルシュタイン
ドイツ国 ７９５３９ ローラッハ ヤーンシュトラーセ ７ｅ
(72)発明者 デビット レーマン
スイス国 ＣＨ－３０１４ ベルン ウィラーシュトラーセ ４３

(72)発明者　ティエリー　シファーレン
フランス国　Ｆ－６８２２０　ウェンツビラー　ルー　ド　レグリーズ　２２
(72)発明者　ダニエル　トラックセル
スイス国　ＣＨ－４４１６　ブーベンドルフ　ビルデンシュタイナーシュトラーセ　１７

Ｆターム(参考) 4C063 AA03 BB09 CC52 CC54 CC62 CC76 CC79 CC92 DD08 EE01
4C072 AA01 BB02 CC01 CC02 CC16 DD05 EE13 FF03 FF05 GG09
HH07 JJ02
4C086 AA01 AA03 BC10 BC69 BC70 BC74 BC82 BC84 CB03 GA02
GA07 GA09 GA10 GA16 NA14 ZA02 ZA05 ZA12 ZA22 ZA36
ZA42 ZA59 ZA81 ZA97 ZB13 ZB26 ZC10 ZC11 ZC31 ZC33
ZC35 ZC39