(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6557332号
(P6557332)

(45)発行日　令和1年8月7日(2019.8.7)　(24)登録日　令和1年7月19日(2019.7.19)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/426	(2006.01)	A61K	31/426	
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K	31/4439	
C07D 277/34	(2006.01)	C07D	277/34	CSP
C07D 277/56	(2006.01)	C07D	277/56	
C07D 417/04	(2006.01)	C07D	417/04	

請求項の数 23　(全 51 頁)　最終頁に続く

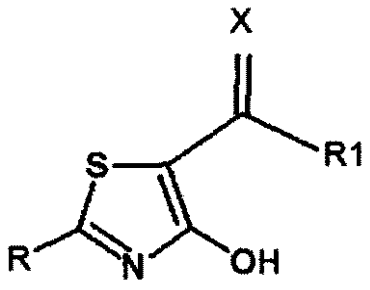
(21)出願番号　特願2017-519806 (P2017-519806)
(86)(22)出願日　平成27年6月23日 (2015.6.23)
(65)公表番号　特表2017-520623 (P2017-520623A)
(43)公表日　平成29年7月27日 (2017.7.27)
(86)国際出願番号　PCT/EP2015/064146
(87)国際公開番号　WO2015/197640
(87)国際公開日　平成27年12月30日 (2015.12.30)
審査請求日　平成30年1月17日 (2018.1.17)
(31)優先権主張番号　14173502.7
(32)優先日　平成26年6月23日 (2014.6.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　516388388
ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ
イタリア国　アイ－２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２
(74)代理人　110001243
特許業務法人　谷・阿部特許事務所
(72)発明者　アンドリア　アラミニ
イタリア国　２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２　ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】神経痛、疼痛、ＣＯＰＤおよび喘息の治療におけるＴＲＰＭ８阻害薬として有用な２－アリール－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】

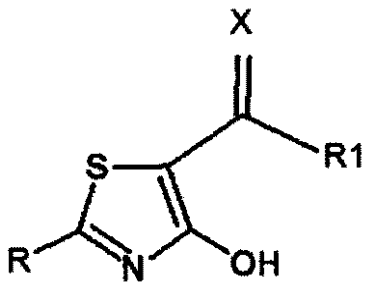


(I)

［式中、
Ｘは、酸素、硫黄、ＮＨ、ＮＯＨ、またはＮＯＭｅであり；
Ｒは、
－水素、
－ハロゲン、
－CF_3、

－直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－ＯＲ５および
－ＮＲ６Ｒ７（式中、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は、独立に、水素または直鎖もしくは分枝状C_1～C_6アルキルである）から選択される１つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり；
Ｒ１は、
－直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－（CH_2）$_m$－ＯＲ２（式中、ｍは、１から３の間の整数であり、Ｒ２は、水素および直鎖状C_1～C_3アルキルから選択される）、
－C_3～C_6シクロアルキル、および
－Ｎ（Ｒ３）ＯＲ４（式中、Ｒ３およびＲ４は、独立に、水素または直鎖もしくは分枝状C_1～C_3アルキルである）から選択される基である］、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。
【請求項２】
Ｘが、酸素であることを特徴とする、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
Ｒは、フェニルであるか、またはＮ、ＯおよびＳから選択される１から３個のヘテロ原子を含む５または６員のヘテロアリールであることを特徴とする、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
Ｒは、
－ハロゲン；
－直鎖または分枝状C_1～C_3アルキル；
－ＯＲ５およびＮＲ６Ｒ７（式中、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は、独立に、水素または直鎖状C_1～C_3アルキルである）から選択される基で置換されていてもよいアリールであることを特徴とする、請求項１から３のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項５】
Ｒはヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、直鎖または分枝状C_1～C_6アルキルで置換されていてもよいことを特徴とする、請求項１から４のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項６】
Ｒは、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２－ブロモフェニル、３－ブロモフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－アミノフェニル、４－アミノフェニル、３－メチルアミノフェニル、４－メチルアミノフェニル、チオフェン－２イル、フラン－２イル、ピロール－２イル、１Ｈ－イミダゾール－５イル、１－メチル－イミダゾール－５イル、ピラゾール－４イル、１，２，４－オキサジアゾール－３イル、１，２－オキサゾール－５イル、ピリジン－２イル、ピリジン－３イル、およびピリジン－４イルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項１から５のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項７】
Ｒ１は、
－直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－（ＣＨ２）$_m$－ＯＲ２（式中、ｍは１であり、Ｒ２は直鎖状C_1～C_3アルキルである）、
－C_3～C_6シクロアルキル、または
－Ｎ（Ｒ３）ＯＲ４（式中、Ｒ３およびＲ４は、請求項１に記載の定義の通りである）であることを特徴とする、請求項１から６のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項８】
Ｒ１が、

－直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－（CH_2）$_m$－OR_2（式中、mは１であり、R_2はCH_3である）、
－シクロプロピル、
または
－$N(R_3)OR_4$（式中、R_3およびR_4は、独立に、C_1～C_3アルキルである）であることを特徴とする、請求項１から７のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項９】
R_1が、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、CH_2OCH_3、シクロプロピルまたは－$N(CH_3)OCH_3$からなる群から選択されることを特徴とする、請求項１から８のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１０】
式（Ｉ）の化合物：
【化２】



(I)

［式中、
Xは、酸素、硫黄、NH、NOH、またはNOMeであり；
Rは、
－水素、
－ハロゲン、
－CF_3、
－直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－OR_5および
－NR_6R_7（式中、R_5、R_6およびR_7は、独立に、水素または直鎖もしくは分枝状C_1～C_6アルキルである）から選択される１つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり；
R_1は、
－直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－（CH_2）$_m$－OR_2（式中、mは、１から３の間の整数であり、R_2は、水素および直鎖状C_1～C_3アルキルから選択される）、
－C_3～C_6シクロアルキル、および
－$N(R_3)OR_4$（式中、R_3およびR_4は、独立に、水素または直鎖もしくは分枝状C_1～C_3アルキルである）から選択される基である］、ならびに薬学的に許容されるその塩であって、
但し、R_1がメチルである場合、Rは、３－ピリジル、４－クロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３－チオフェニル、２－チオフェニル、３－チアゾリル－（２－メチル）、フェニル、チアゾール、２－４－ジフルオロフェニル、４－メトキシフェニルおよび２－メチルチアゾールから選択されないことを特徴とする、式（Ｉ）の化合物または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１１】
R_1は、メチルと相違することを特徴とする、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１）、
２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパノイル－１，３－チアゾール－４－オールナトリウム塩（化合物ｎ．２）、
２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．３）、
１－（２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシチアゾール－５－イル）エタノン（化合物ｎ．４）、
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メチルプロパン－１－オン（化合物ｎ．５）、
４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．６）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．７）、
４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．８）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．９）、
２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．１０）、
１－［２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１１）、
４－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．１２）、
１－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１３）、
１－［２－（３－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１４）、
１－［２－（フラン－２－イル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１５）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１６）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１７）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１８）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１９）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２０）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン（化合物ｎ．２１）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン（化合物ｎ．２２）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２３）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２－オキサゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２４）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２５）、

１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２６）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２７）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２８）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２９）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３０）、
１－［４－ヒドロキシ－２－（４－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３１）、
１－［２－（３－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３２）、
１－［２－（４－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３３）、
１－｛４－ヒドロキシ－２－［３－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル｝プロパン－１－オン（化合物ｎ．３４）、
１－｛４－ヒドロキシ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル｝プロパン－１－オン（化合物ｎ．３５）、
１－［２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３６）、
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン（化合物ｎ．３７）、
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン（化合物ｎ．３８）、
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノン（化合物ｎ．３９）、
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－チオン（化合物ｎ．４０）、
２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボチオアミド（化合物ｎ．４１）、
２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－メトキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール（化合物ｎ．４２）、
２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパンイミドイル－１，３－チアゾール－４－オール（化合物ｎ．４３）および
２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－ヒドロキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール（化合物ｎ．４４）、
から選択されることを特徴とする、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１３】

２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパノイル－１，３－チアゾール－４－オールナトリウム塩（化合物ｎ．２）
２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．３）
４－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．１２）、および
１－［４－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２８）、
から選択されることを特徴とする、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

そう痒、過敏性腸疾患、寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する呼吸障害、虚血、疼痛、泌尿器障害、脳卒中、精神障害、および神経変性からなる群から選択される疾患の予防および／または治療に用いるための、請求項１から９のいずれかに記載の医薬組成物または請求項１０から１３のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項１５】

前記疾患は、慢性疼痛、神経障害性疼痛、術後疼痛、癌性疼痛、骨関節炎痛、関節リウマチ痛、神経痛、線維筋痛症、ニューロパチー、線維筋痛症、痛覚過敏、神経損傷、片頭痛、頭痛；そう痒、過敏性腸疾患、有痛性膀胱症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動、尿失禁、神経原性の排尿筋過活動、特発性排尿筋過活動、良性前立腺肥大症、下部尿路障害および下部尿路症状、不安、うつ病および寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する肺高血圧症、ＣＯＰＤおよび喘息から選択されることを特徴とする、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

薬学的に許容される添加剤および／または賦形剤と組み合わせて、請求項１０から１３のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項１７】

薬学的に許容される添加剤および／または賦形剤をさらに含む、請求項１から９のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項１８】

前記５または６員のヘテロアリールが、チオフェニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリルおよびピリジニルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項３に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

前記ハロゲンがＢｒおよびＦから選択されることを特徴とする、請求項４に記載の医薬組成物。

【請求項２０】

前記直鎖または分枝状C_1～C_3アルキルがCH_3であることを特徴とする、請求項４に記載の医薬組成物。

【請求項２１】

前記ＯＲ５がＯＨであり、前記ＮＲ６Ｒ７がNH_2または$NHCH_3$であることを特徴とする、請求項４に記載の医薬組成物。

【請求項２２】

前記ヘテロアリールがCH_3で置換されていてもよいことを特徴とする、請求項５に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記Ｒ３およびＲ４がCH_3であることを特徴とする、請求項８に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、コールドメントール受容体１（ＣＭＲ－１）としても公知の一過性受容体電位陽イオンチャネルサブファミリーＭメンバー８（以下、ＴＲＰＭ８）の活性に関連する疾患の予防、リスクの低減、改善および／または治療、特に、そう痒、過敏性腸疾患、寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する呼吸障害、虚血、疼痛、神経変性、精神障害、脳卒中および泌尿器障害の予防、リスクの低減、改善および／または治療に有用である２－アリール－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール誘導体に関する。本発明はさらに、上記化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

一過性受容体電位（ＴＲＰ）チャネルは、イオンチャネルの最も大きなグループの１つ

であり、配列相同性に基づいて、６つのサブファミリー（ＴＲＰＶ、ＴＲＰＭ；ＴＲＰＡ、ＴＲＰＣ、ＴＲＰＰおよびＴＲＰＭＬ）に分類される。ＴＲＰチャネルは、いくつかの物理的（温度、モル浸透圧濃度および機械的な刺激など）および化学的な刺激によって活性化される陽イオン選択的チャネルである。ＴＲＰＭ８は、２００２年にクローニングされ、感覚神経の興奮を引き起こす、後根神経節および三叉神経節の体性感覚神経の部分集団で発現されるＴＲＰファミリーの非選択的陽イオンチャネルである。これは、緩やかな低温およびメントール、ユーカリプトールおよびイシリンなどの合成の擬似冷却化合物（ｃｏｏｌ－ｍｉｍｅｔｉｃ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ）によって活性化される［非特許文献１；非特許文献２］。いくつかの他のＴＲＰチャネルと同様に、ＴＲＰＭ８はまた、電圧によってゲート制御される［非特許文献３］。ＴＲＰＭ８の電圧依存は、脱分極膜電位での強力な外向きの整流および負の膜電位での急速で電位依存性の閉鎖を特徴とする。冷却剤およびメントールの適用によって、活性化曲線がさらに負の電位の方へ移動し、チャネルを開口する可能性が高まり、生理的な膜電位で内向きの電流がブーストされる。他の内在性因子、例えば、ホスホリパーゼA_2産物［非特許文献４］、内在性カンナビノイド［非特許文献５］およびＰＩＰ２［非特許文献６］もチャネル調節に関与している。

【０００３】

疼痛、虚血およびそう痒、過敏性腸疾患、寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する呼吸障害などの疾患におけるＴＲＰＭ８チャネル活性の重要な役割に関する多くの直接的および間接的証拠がある。さらに、ＴＲＰチャネルは、損傷したおよび異常な脊髄反射経路を伴う患者の過活動膀胱に関与する反射シグナルを伝達することが実証されている［非特許文献７］。ＴＲＰＭ８は、８℃から２８℃の間の温度によって活性化され、膀胱尿路上皮、後根神経節、Ａδ線維およびＣ線維を含めた、一次侵害受容性ニューロンにおいて発現する。膀胱内の氷水またはメントールも、尿意促迫および尿失禁を有する患者においてＣ線維によって媒介される脊髄排尿反射を誘発する［非特許文献８］。

【０００４】

さらに、ＴＲＰＭ８は、低温または薬理学的な刺激に応答してCa^{2+}濃度流入を調節することが知られている。最後に、最近の論文では、寒冷誘発性喘息および喘息の悪化におけるＴＲＰＭ８の潜在的な役割が提唱されており、ＴＲＰＭ８がまた、これらの疾患の管理のための関連する標的であることが示唆されている［非特許文献９］。

【０００５】

脳、肺、膀胱、胃腸管、血管、前立腺および免疫細胞中のチャネルの発現は、広範囲の疾患におけるＴＲＰＭ８の活性の治療的モジュレーションについての可能性をさらに示す。特に、ＴＲＰＭ８のモジュレーションによって影響されることが証明されている障害または疾患は、慢性疼痛などの疼痛、寒冷アロディニア（ｃｏｌｄ　ａｌｌｏｄｙｎｉａ）および糖尿病性ニューロパチー、術後疼痛、骨関節炎痛、関節リウマチ痛、癌性疼痛、神経痛、ニューロパチー、痛覚過敏、線維筋痛症、神経損傷、片頭痛、頭痛を含めた神経障害性疼痛；虚血、神経変性、脳卒中、不安およびうつ病を含めた精神障害、ならびにそう痒、過敏性腸疾患、寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する呼吸障害、例えば、寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する肺高血圧症、喘息およびＣＯＰＤなど；泌尿器障害、例えば、有痛性膀胱症候群（ｐａｉｎｆｕｌ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、間質性膀胱炎、排尿筋過活動（過活動膀胱）、尿失禁、神経原性の排尿筋過活動（排尿筋反射亢進）、特発性排尿筋過活動（排尿筋不安定）、良性前立腺肥大症、下部尿路障害および下部尿路症状である［非特許文献１０；非特許文献１１；非特許文献１２；非特許文献１３；非特許文献１４；非特許文献１５；非特許文献１６；非特許文献１７］。

【０００６】

ここ数年の間に、非ペプチドＴＲＰＭ８アンタゴニストのいくつかのクラスが開示されている。特許文献１、特許文献２、特許文献３、特許文献４、および特許文献５では、泌尿器障害の治療のためのＴＲＰＭ８アンタゴニストとしてベンジルオキシ誘導体が記載されており；特許文献６では、ＴＲＰＭ８関連障害の治療のためのＴＲＰＭ８アンタゴニス

トとしてリンを有する化合物が記載されており；特許文献７では、ＴＲＰＭ８に関連する疾患の治療のためのスルホンアミド薬が記載されており；特許文献８では、ＴＲＰＭ８関連障害もしくは疾患の予防または治療におけるＴＲＰＭ８モジュレーターとしてのスピロ環ピペリジン誘導体の使用が記載されており；特許文献９では、ＴＲＰＭ８受容体のモジュレーターとしてのスルファモイル安息香酸誘導体ならびに炎症、疼痛および泌尿器障害の治療におけるそれらの使用が記載されており；特許文献１０では、ＴＲＰＭ８受容体モジュレーターとしての２－アリールオキサゾールおよびチアゾール誘導体ならびに泌尿器系関連障害の予防、リスクの低減、改善および／または治療におけるそれらの使用が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】国際公開第２００６／０４０１３６号パンフレット
【特許文献２】国際公開第２００７／０１７０９２号パンフレット
【特許文献３】国際公開第２００７／０１７０９３号パンフレット
【特許文献４】国際公開第２００７／０１７０９４号パンフレット
【特許文献５】国際公開第２００７／０８０１０９号パンフレット
【特許文献６】国際公開第２００７／１３４１０７号パンフレット
【特許文献７】国際公開第２００９／０１２４３０号パンフレット
【特許文献８】国際公開第２０１０／１０３３８１号パンフレット
【特許文献９】国際公開第２０１０／１２５８３１号パンフレット
【特許文献１０】国際公開第２０１３／０９２７１１号パンフレット

【非特許文献】

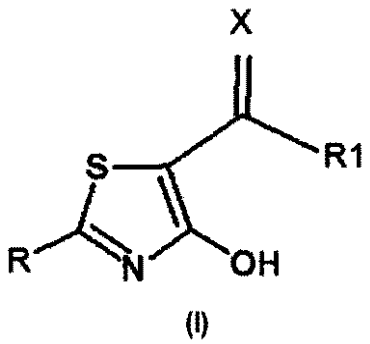
【０００８】

【非特許文献１】ＭｃＫｅｍｙ Ｄ.Ｄ. ｅｔ ａｌ., Ｎａｔｕｒｅ（２００２）４１６, ５２－５８
【非特許文献２】Ｐｅｉｅｒ Ａ.Ｍ. ｅｔ ａｌ. Ｃｅｌｌ（２００２）１０８, ７０５－７１５
【非特許文献３】Ｎｉｌｉｕｓ Ｂ. ｅｔ ａｌ., Ｊ. Ｐｈｙｓｉｏｌ.（２００５）５６７, ３５－４４
【非特許文献４】Ｖａｎｄｅｎ Ａｂｅｅｌｅ Ｆ. ｅｔ ａｌ., Ｊ. Ｂｉｏｌ.Ｃｈｅｍ.（２００６）２８１, ４０１７４－４０１８２
【非特許文献５】Ｄｅ Ｐｅｔｒｏｃｅｌｌｉｓ Ｌ. ｅｔ ａｌ., Ｅｘｐ.Ｃｅｌｌ. Ｒｅｓ.（２００７）３１３, １９１１－１９２０
【非特許文献６】Ｒｏｈａｃｓ Ｔ. ｅｔ ａｌ., Ｎａｔ. Ｎｅｕｒｏｓｃｉ.（２００５）８, ６２６－６３４
【非特許文献７】Ｄｅ Ｇｒｏａｔ Ｗ.Ｃ. ｅｔ ａｌ., Ｕｒｏｌｏｇｙ（１９９７）５０, ３６－５２
【非特許文献８】Ｅｖｅｒａｅｒｔｓ Ｗ. ｅｔ ａｌ., Ｎｅｕｒｏｌ. Ｕｒｏｄｙｎ.（２００８）２７, ２６４－７３
【非特許文献９】Ｘｉｎｇ Ｈ. ｅｔ ａｌ., Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐａｉｎ（２００８）, ４, ２２－３０
【非特許文献１０】Ｎｉｌｉｕｓ Ｂ. ｅｔ ａｌ. Ｓｃｉｅｎｃｅ ＳＴＫＥ（２００５）, ２９５, ｒｅ８
【非特許文献１１】Ｖｏｅｔｓ Ｔ. ｅｔ ａｌ., Ｎａｔ. Ｃｈｅｍ. Ｂｉｏｌ.（２００５）, １, ８５－９２
【非特許文献１２】Ｍｕｋｅｒｊｉ Ｇ. ｅｔ ａｌ., Ｕｒｏｌｏｇｙ（２００６）, ６, ３１－３６
【非特許文献１３】Ｌａｚｚｅｒｉ Ｍ. ｅｔ ａｌ., Ｔｈｅｒ. Ａｄｖ. Ｕｒｏｌ.（２００９）, １, ３３－４２

【非特許文献１４】Ｎｉｌｉｕｓ Ｂ. ｅｔ ａｌ., Ｂｉｏｃｈｉｍ. Ｂｉｏｐｈｙｓ. Ａｃｔａ（２００７）, １７７２, ８０５－１２
【非特許文献１５】Ｗｉｓｓｅｎｂａｃｈ Ｕ. ｅｔ ａｌ., Ｂｉｏｌ. Ｃｅｌｌ.（２００４）, ９６, ４７－５４
【非特許文献１６】Ｎｉｌｉｕｓ Ｂ. ｅｔ ａｌ., Ｐｈｙｓｉｏｌ. Ｒｅｖ.（２００７）, ８７, １６５－２１７
【非特許文献１７】Ｐｒｏｕｄｆｏｏｔ Ｃ.Ｊ. ｅｔ ａｌ., Ｃｕｒｒ. Ｂｉｏｌ.（２００６）, １６, １５９１－１６０５
【非特許文献１８】"Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ's Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ" ＭＡＣＫ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ, Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ, １８ｔｈ ｅｄ., １９９０
【非特許文献１９】Ｂｅｎｎｅｔｔ ＧＪ ｅｔ ａｌ., Ｐａｉｎ. ３３: ８７－１０７, １９８８
【非特許文献２０】Ｊｈａｖｅｒｉ ＭＤ, ｅｔ ａｌ ２００５. Ｅｕｒ. Ｊ. Ｎｅｕｒｏｓｃｉ. ２２（２）：３６１－７０
【非特許文献２１】Ｂｒｉｅｒｌｅｙ ＳＭ ｅｔ ａｌ, ２００８, Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ. ２００８ Ｊｕｎ；１３４（７）：２０５９－６９

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
ＴＲＰＭ８のアンタゴニストの開発の必要性がいまだ特に高い治療領域は、泌尿器障害および関連する疼痛の治療の領域である。実際に、尿失禁および障害の治療に現在利用可能な従来の薬物および薬剤は、いくつかの副作用を特徴とする。現時点で、例えば、過活動膀胱症候群の治療は、薬物、特に、末梢神経の制御機序または膀胱排尿平滑筋収縮に影響を与える抗コリン薬の使用に基づいている。これらの薬物は、膀胱の筋肉に対して直接の鎮痙効果を発揮する副交感神経を抑制する。この作用の結果として、小胞内圧力を低下させ、容量を増加させ、膀胱収縮の頻度を減らす。しかしながら、抗コリン薬の使用は、全患者のコンプライアンスを低下させる、口渇、視覚異常、便秘およびＣＮＳ障害などの重篤な副作用を伴う。実際の治療が不適切であるため、副作用がより少ない有効かつ安全な新規な薬物の必要性が取りあげられる。
【００１０】
本発明の目的は、治療において用いるための、この特異的な受容体について選択性が高く、適切な薬物動態学的プロファイルを有するＴＲＰＭ８の新規なアンタゴニストを提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１１】
本発明者らは現在、優れた経口バイオアベイラビリティによって適したおよび上記の切実な必要性を満たす一過性受容体電位陽イオンチャネルサブファミリーＭメンバー８（以下、ＴＲＰＭ８と称される）の選択的アンタゴニストとして作用する、一クラスの２－アリール－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール化合物を見出した。
【発明の効果】
【００１２】
これらの化合物は、ＴＲＰＭ８の活性に関連する疾患、好ましくは、ＴＲＰＭ８受容体の過剰発現および／または機能亢進に由来する疾患の治療に有用である。
【図面の簡単な説明】
【００１３】
図１および２は、実施例４７に記載の試験において得られた典型的な応答を有するグラフを示す。
【図１】結紮後７日目（図１ａ）および１４日目（図１ｂ）に化合物２で治療したラット（ＤＦＬ２３６９３ｏｓ）対ｓｈａｍラット（Ｓｈａｍ）およびビヒクルを投与したラッ

ト（ビヒクル）における力学的な抗アロディニア効果を示すグラフである。
【図２】結紮後７日目（図２ａ）および１４日目（図２ｂ）に化合物２で治療したラット（ＤＦＬ２３６９３ｏｓ）対ｓｈａｍラット（Ｓｈａｍ）およびビヒクルを投与したラット（ビヒクル）において寒冷の抗アロディニア効果を示すグラフである。
【００１４】
いずれの図においても、二元配置ＡＮＯＶＡによって測定し、その後Ｄｕｎｎｅｔｔの検定によって測定して、ビヒクルに対して、印*は、ｐ＜０．０５を意味し；印**は、ｐ＜０．０１を意味し；印***は、ｐ＜０．００１を意味する。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
本発明の第１の目的は、式（Ｉ）の化合物：
【００１６】
【化１】



(I)

【００１７】
［式中、
Ｘは、酸素、硫黄、ＮＨ、ＮＯＨ、またはＮＯＭｅであり；
Ｒは、
－　水素、
－　ハロゲン、
－　CF_3、
－　直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－　ＯＲ５および
－　ＮＲ６Ｒ７（式中、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は、独立に、水素または直鎖もしくは分枝状C_1～C_6アルキルである）から選択される１つまたは複数の置換基によって場合によって置換されている、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり；
Ｒ１は、
－　直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－　$(CH_2)_m$－ＯＲ２（式中、ｍは、１から３の間の整数であり、Ｒ２は、水素および直鎖状C_1～C_3アルキルから選択される）、
－　C_3～C_6シクロアルキル、および
－　Ｎ（Ｒ３）ＯＲ４（式中、Ｒ３およびＲ４は、独立に、水素または直鎖もしくは分枝状C_1～C_3アルキルである）から選択される基である］、ならびに薬学的に許容されるその塩である。
【００１８】
本発明の第１の好ましい実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物中、Ｒ１は、
－　直鎖または分枝状C_1～C_6アルキル、
－　$(CH_2)_m$－ＯＲ２（式中、ｍは１であり、Ｒ２は直鎖状C_1～C_3アルキルである）、
－　C_3～C_6シクロアルキル、または
－　Ｎ（Ｒ３）ＯＲ４（式中、Ｒ３およびＲ４は、上記定義の通りである）から選択され

る。
【００１９】
本実施形態による特に好ましい本発明の化合物は、式（Ｉ）［式中、Ｒ１が、
－　直鎖または分枝状$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル、
－　（ＣＨ２）$_m$－ＯＲ２（式中、ｍは１であり、Ｒ２は$ＣＨ_3$である）、
－　シクロプロピル、
または
－　Ｎ（Ｒ３）ＯＲ４（式中、Ｒ３およびＲ４は、独立に、$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、好ましくは$ＣＨ_3$である）である］の化合物である。
【００２０】
本発明の第２の好ましい実施形態によれば、先行する実施形態とも組み合わせて、上記式（Ｉ）の化合物中、Ｒ１は、メチルではない。
【００２１】
本実施形態による特に好ましい化合物は、Ｒ１が、エチル、イソプロピル、イソブチル、$ＣＨ_2ＯＣＨ_3$、シクロプロピルおよびＮ（$ＣＨ_3$）$ＯＣＨ_3$からなる群から選択される化合物である。
【００２２】
本発明の第３の好ましい実施形態によれば、第１の実施形態とも組み合わせて、Ｒ１は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、$ＣＨ_2ＯＣＨ_3$、シクロプロピルおよびＮ（$ＣＨ_3$）$ＯＣＨ_3$からなる群から選択される。
【００２３】
本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、第１および第３の実施形態とも組み合わせて、上記式（Ｉ）の化合物中、Ｒ１がメチルである場合、Ｒは、３－ピリジル、４－クロロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３－チオフェニル、３－チアゾリル－（２－メチル）、フェニル、チアゾール、２－４－ジフルオロフェニル、４－メトキシフェニルおよび２－メチルチアゾールから選択されない。
【００２４】
本発明の他の好ましい実施形態によれば、先行する実施形態のいずれかとも組み合わせて、Ｘは、酸素である。
【００２５】
本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、先行する実施形態のいずれかとも組み合わせて、アリールはフェニルであり、ヘテロアリールは、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１から３個のヘテロ原子を含む５もしくは６員のヘテロアリールである。好ましくは、５または６員のヘテロアリールは、チオフェニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリルおよびピリジニルからなる群から選択される。
【００２６】
本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、先行する実施形態のいずれかとも組み合わせて、式（Ｉ）の化合物中、Ｒはアリールであり、アリールは、
－　好ましくは、ＢｒおよびＦから選択されるハロゲン；
－　直鎖または分枝状$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、好ましくは、$ＣＨ_3$；
－　ＯＲ５およびＮＲ６Ｒ７（式中、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は、独立に、水素または直鎖状$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルである）から選択される基
で、場合によって置換されている。
【００２７】
ＯＲ５およびＮＲ６Ｒ７の好ましいアイデンティティは、それぞれＯＨ、$ＮＨ_2$および$ＮＨＣＨ_3$である。
【００２８】
本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、先行する実施形態のいずれかとも組み合わせて、式（Ｉ）の化合物中、Ｒはヘテロアリールであり、これは、直鎖または分枝状Ｃ

$_1$～C_6アルキルで、好ましくはCH_3で、場合によって置換されている。
【００２９】
本発明の特に好ましい式（Ｉ）の化合物は、Ｒが３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２－ブロモフェニル、３－ブロモフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－アミノフェニル、４－アミノフェニル、３－メチルアミノフェニル、４－メチルアミノフェニル、チオフェン－２イル、フラン－２イル、ピロール－２イル、１Ｈ－イミダゾール－５イル、１－メチル－イミダゾール－５イル、ピラゾール－４イル、１，２，４－オキサジアゾール－３イル、１，２－オキサゾール－５イル、ピリジン－２イル、ピリジン－３イル、およびピリジン－４イルからなる群から選択されるものである。
【００３０】
本発明による特に好ましい式（Ｉ）の化合物は、
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１）
２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパノイル－１，３－チアゾール－４－オールナトリウム塩（化合物ｎ．２）
２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．３）
１－（２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシチアゾール－５－イル）エタノン（化合物ｎ．４）
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メチルプロパン－１－オン（化合物ｎ．５）
４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．６）
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．７）
４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．８）
１－［４－ヒドロキシ－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．９）
２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．１０）
１－［２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１１）
４－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．１２）
１－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１３）
１－［２－（３－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１４）
１－［２－（フラン－２－イル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１５）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１６）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１７）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１８）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－

５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．１９）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２０）
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン（化合物ｎ．２１）
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン（化合物ｎ．２２）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２３）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２－オキサゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２４）
１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２５）
１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２６）
１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２７）
１－［４－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２８）
１－［４－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２９）
１－［４－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３０）
１－［４－ヒドロキシ－２－（４－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３１）
１－［２－（３－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３２）
１－［２－（４－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３３）
１－｛４－ヒドロキシ－２－［３－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル｝プロパン－１－オン（化合物ｎ．３４）
１－｛４－ヒドロキシ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル｝プロパン－１－オン（化合物ｎ．３５）
１－［２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．３６）
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン（化合物ｎ．３７）
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン（化合物ｎ．３８）
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノン（化合物ｎ．３９）
１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－チオン（化合物ｎ．４０）
２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボチオアミド（化合物ｎ．４１）
２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－メトキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール（化合物ｎ．４２）
２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパンイミドイル－１，３－チアゾール－４－オール（化合物ｎ．４３）および
２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－ヒドロキシプロパンイミドイル］

－１，３－チアゾール－４－オール（化合物ｎ．４４）
から選択される。
【００３１】
本発明による特に最も好ましい式（Ｉ）の化合物は、
２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパノイル－１，３－チアゾール－４－オールナトリウム塩（化合物ｎ．２）
２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．３）
４－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物ｎ．１２）および
１－［４－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（化合物ｎ．２８）
から選択される。
【００３２】
実施例４６に詳細に記載されている通り、本発明者らは、上記化合物１～４５が、ＴＲＰＭ８の強力なアンタゴニストであることを見出した。
【００３３】
詳細には、上記化合物のすべては、ヒトＴＲＰＭ８についてのハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）細胞ベースアッセイで試験されており、IC_{50}２μＭ未満のアンタゴニスト活性が示されている。
【００３４】
したがって、本発明の第２の目的は、ＴＲＰＭ８、好ましくは、ヒトＴＲＰＭ８のアンタゴニストとして用いるための、上記式（Ｉ）の化合物である。
【００３５】
本発明の代表的な式（Ｉ）の化合物を経口投与すると、投与３時間後および５時間後、寒冷アロディニアおよび機械的アロディニアを有意に減弱した。最大の活性は、治療の３時間後に達成され（両パラメータにおいて約５０％の阻害）、以下の実施例４７を参照のこと。
【００３６】
さらに、同じ代表的な化合物は、広範囲の選択されたＧＰＣＲに対してならびにＴＲＰＶ１、ＴＲＰＶ４およびＴＲＰＡ１に対して高い選択性を示し、したがって、その選択的な作用機序が確認された。以下の実施例４８を参照のこと。
【００３７】
最後に、以下の実施例４９において報告される通り、試験化合物は、任意のヒトチトクロムアイソフォームに効果を示さず、したがって、潜在的な薬物間相互作用は除外される。さらに、臨床開発中、ｈＥＲＧチャネルに対する作用は観察されず、したがって、潜在的な心毒性作用は除外された。特に泌尿器障害の治療において、ｉｐ、ｉｖおよびｉｖｅｓ適用を要する場合、試験化合物の低ｌｏｇＤ値は、特に適している。同時に、比較的高い血漿半減期および高い経口バイオアベイラビリティは、炎症性および神経障害性疼痛のような慢性疾患の治療の理想的な候補となり得る。
【００３８】
したがって、上記の開示された本発明の化合物は、治療に用いるのに特に適している。
【００３９】
したがって、本発明の第３の目的は、医薬品として用いるための上記式（Ｉ）の化合物である。
【００４０】
本発明の第４の目的は、ＴＲＰＭ８の活性に関連する疾患、好ましくは、ＴＲＰＭ８受容体の過剰発現および／または機能亢進に由来する疾患の予防、リスクの低減、改善および／または治療において用いるための上記式（Ｉ）の化合物である。
【００４１】

本発明によれば、「ＴＲＰＭ８受容体の過剰発現および／または機能亢進」とは、生理的レベルよりも高いＴＲＰＭ８受容体の発現および／または活性を意味する。

【００４２】

本発明によれば、「ＴＲＰＭ８の活性に関連する疾患」とは、疼痛、そう痒、過敏性腸疾患、寒冷によって誘導されるおよび／または悪化する呼吸障害、虚血、神経変性、脳卒中、泌尿器障害、および精神障害から選択される疾患を好ましくは意味する。

【００４３】

好ましくは、疼痛は、慢性疼痛、癌性疼痛、神経障害性疼痛（これには寒冷アロディニアおよび糖尿病性ニューロパチーを含むことを意味する）、術後疼痛、骨関節炎痛、関節リウマチ痛、神経痛、ニューロパチー、線維筋痛症、痛覚過敏、神経損傷、片頭痛、頭痛から選択される。

【００４４】

好ましくは、寒冷によって誘発されるおよび／または悪化する呼吸障害は、寒冷によって誘発されるおよび／または悪化する肺高血圧症、ＣＯＰＤおよび喘息から選択される。

【００４５】

好ましくは、泌尿器障害は、有痛性膀胱症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動（過活動膀胱としても公知である）、尿失禁、神経原性の排尿筋過活動（排尿筋反射亢進としても公知である）、特発性排尿筋過活動（排尿筋不安定としても公知である）、良性前立腺肥大症、下部尿路障害および下部尿路症状から選択される。

【００４６】

好ましくは、精神障害は、不安およびうつ病から選択される。

【００４７】

本発明の第５の目的は、薬学的に許容される添加剤および／または賦形剤と組み合わせて少なくとも１つの上記の式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物である。

【００４８】

好ましい実施形態によれば、医薬組成物は、ＴＲＰＭ８の活性に関連する疾患、好ましくは、ＴＲＰＭ８受容体の過剰発現および／または機能亢進に由来する疾患の予防、リスクの低減、改善および／または治療用である。

【００４９】

好ましい実施形態によれば、医薬組成物は、唯一の有効成分として少なくとも１つの上記式（Ｉ）の化合物を含有する。好ましい代替的実施形態によれば、医薬組成物は、少なくとも１つの他の有効成分に関連して少なくとも１つの上記式（Ｉ）の化合物を含有する。

【００５０】

本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、先行する実施形態とも組み合わせて、医薬組成物は、膀胱内、静脈内、局所または経口投与用となり得る。

【００５１】

本発明の式（Ｉ）の化合物は、非特許文献１８に記載されているものなど、従来の技法および添加剤を用いて、医薬組成物に好都合に配合される。

【００５２】

本発明の第６の目的は、ＴＲＰＭ８の活性に関連する疾患、好ましくは、ＴＲＰＭ８受容体の過剰発現および／または機能亢進に由来する疾患の予防、リスクの低減、改善および／または治療を必要とする対象において上記式（Ｉ）の化合物を投与するステップを含む、ＴＲＰＭ８の活性に関連する疾患、好ましくは、ＴＲＰＭ８受容体の過剰発現および／または機能亢進に由来する疾患の予防、リスクの低減、改善および／または治療のための治療方法である。

【００５３】

本発明の化合物は、唯一の有効成分としてまたは他の治療上有効な化合物と組み合わせて投与することができる。

【００５４】

本発明の化合物の投与は、膀胱内点滴注入により、静脈内注射により、ボーラスとして、皮膚科学的な製剤（クリーム剤、ローション剤、スプレー剤および軟膏剤）の形態で、吸入によってならびにカプセル剤、錠剤、シロップ剤、制御放出配合物などの形態の経口により実施することができる。

【００５５】

平均１日量は、疾患の重症度、患者の状態、年齢、性別および体重などのいくつかの因子に依存する。用量は、一般に、１日当たり式（Ｉ）の化合物１から１５００ｍｇまで変わり、場合によっては、複数回の投与に分ける。

【００５６】

本発明は、次の実施例によって例示されるものとし、これらは、本発明の範囲を限定するものとみなされると解釈されない。

【実施例】

【００５７】

好ましい化合物の合成

表１に列挙される化合物は、以下の例に記載の手順後、合成されている。

【００５８】

材料および方法

すべての試薬は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ社およびＡｌｆａ　Ａｅｓａｒ社から購入し、さらに精製せずに用いた。核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ３　４００ＭＨｚ装置において内部標準としてテトラメチルシラン（ＴＭＳ）を用いて指示された溶媒で記録した。化学シフトを、内部標準に対して百万分率（ｐｐｍ）で報告する。略語を以下の通り用いる。ｓ＝１重項、ｄ＝２重項、ｔ＝３重項、ｑ＝４重項、ｍ＝多重項、ｄｄ＝２重項の２重項、ｂｓ＝幅広いシグナル。結合定数（Ｊ値）をヘルツ（Ｈｚ）で示す。分析用ＨＰＬＣ－ＭＳスペクトルを、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｎｎｉｇａｎ　ＬＣＱ　ＤＥＣＡ　ＸＰ－ＰＬＵＳ装置と連結させ、Ｃ１８（１０μＭ、４.６ｍｍ×１５０ｍｍ）Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ逆相カラムを装備したＴｈｅｒｍｏ　Ｆｉｎｎｉｇａｎ　Ｓｕｒｖｅｙｏｒに記録した。１０ｍＭ（ｐＨ４.２）ギ酸アンモニウム／ギ酸緩衝液およびアセトニトリルからなる溶離液混合物は、流量０.２００ｍＬ／分で９０：１０から１０：９０までの勾配に従って用いた。すべてのＭＳ実験を、正および負イオンモードでエレクトロスプレーイオン化法（ＥＳＩ）を用いて行った。

【００５９】

すべての反応を、Ｇｒａｃｅ　Ｒｅｓｏｌｖ　Ｄａｖｉｓｉｌシリカゲルプレート２５０ｐｍ厚さ、６０　Ｆ２５４で行った薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によりモニターし、ＵＶ（２５４ｎｍ）またはＫＭｎ０４、ｐ－アニスアルデヒド、およびモリブデン酸アンモニウムセリウム（ＣＡＭ：ｃｅｒｉｃ　ａｍｍｏｎｉｕｍ　ｍｏｌｙｂｄａｔｅ）などの染色を用いることにより可視化した。クロマトグラフィーによる精製は、Ｇｒａｃｅ　Ｒｅｓｏｌｖ　Ｄａｖｉｓｉｌシリカ６０のシリカゲルカラムで行った。すべての有機溶液は、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。生物検定のために用いるすべての化合物は、別段示されない限り、２２０および２５４ｎｍの波長でモニターしたＨＰＬＣ分析結果に基づき、少なくとも９８％の純度である。

【００６０】

基本手順

（実施例１）

３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（中間体ａ）の合成

冷却器およびマグネチックスターラーを装備した１００ｍＬ丸底フラスコに３－フルオロベンゾアミド（２.０ｇ、１４.４ｍｍｏｌ）を入れ、これを、ＴＨＦ３０ｍＬに溶解し、次いで、Ｌａｗｅｓｓｏｎ試薬を溶液（３.５ｇ、８.６４ｍｍｏｌ）に加えた。混合物を６０℃まで加熱し、終夜撹拌し；転換を、ＴＬＣ（溶離液：ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ

７：３）によりモニターした。溶液を室温で冷却し、溶媒を真空蒸留によって除去した。

【００６１】

未精製物をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ７：３）によって精製し、これにより、３－フルオロベンゼンカルボチオアミドを黄色の固形物（２．０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ、Ｙ＝８９％）として得た。

【００６２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.80-7.55 (bs, 1H, NH_2), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.30-7.00 (bs, 1H, NH_2).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 156.11 $[M+H]^+$.

【００６３】

エチル２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－カルボキシレート（中間体ｂ）の合成

マグネチックスターラーを装備したマイクロウェーブバイアルに乾燥エタノール（８ｍＬ）に溶解した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．５ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を入れ、ブロモマロン酸ジエチルを加え（０．０５５ｍＬ、３．２２ｍｍｏｌ）、バイアルをしっかり栓をした。マイクロ波装置で１００℃で３０分間、溶液を照射した。エタノールから結晶化した後、エチル２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－カルボキシレートを黄色の固形物として得た（０．４３９ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、Ｙ＝５１％）。

【００６４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.94 (bs, 1H, OH), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.2-7.17 (m, 1H), 4.43 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.42 (t, 3H, J=7.1 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 267.81 $[M+H]^+$.

【００６５】

エチル２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボキシレート（中間体ｃ）の合成

マグネチックスターラーを装備した２５ｍＬ丸底フラスコに乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）およびＤＭＦ（２．５ｍＬ）に溶解したエチル２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－カルボキシレート（０．１００ｇ、０．３７４ｍｍｏｌ）を入れ、溶液を、ＮａＨ（６０～６５％油分散液、０．０２２ｇ、１．５ｅｑ）およびヨウ化メチル（０．１４０ｍＬ、７ｅｑ．）で処理し、終夜室温で撹拌した。反応物を、水で急冷し、酢酸エチル（２０ｍＬ、３回）で抽出し、有機物を収集し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、次いで、乾燥硫酸ナトリウムで無水物化した（ａｎｈｙｄｒｉｅｄ）。未精製物をシリカゲル（溶離液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル９：１）で精製した。エチル２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボキシレートを黄色の固形物（０．０５３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、Ｙ＝５０％）として得た。

【００６６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.69-7.25 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.36 (q, 2H, J=7.2 Hz), 4.25 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.2 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 282.08 $[M+H]^+$.

【００６７】

２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボン酸（中間体ｄ）の合成

マグネチックスターラーを装備した２５ｍＬ丸底フラスコにエタノール（３ｍＬ）および水（０．０２０ｍＬ）に溶解したエチル２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボキシレート（０．０９７ｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）を入

れた。次いで、ＫＯＨを加え（０．１９３ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、溶液を終夜室温で撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）に希釈し、ＨＣｌ　２ＮでｐＨ２まで酸性にし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を収集し、水および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥硫酸ナトリウムで無水物化した。２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボン酸を黄色の固形物（０．０７７ｇ、０．３０４ｍｍｏｌ、Ｙ＝８８％）として得た。

【００６８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 4.32 (s, 3H).

MS (ES^{1-}) *m/z:* 252.25 $[M-H]^-$.

【００６９】

２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボニルクロリド（中間体ｅ）の合成

マグネチックスターラーおよび水冷式冷却器を装備した２５ｍＬ丸底フラスコに室温で２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボン酸（０．０４９ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）および乾燥ＤＣＭ５ｍＬを入れた。同じ温度で、溶液を、過量の塩化チオニル（０．０２８ｍＬ、０．３８７ｍｍｏｌ）およびＤＭＦの触媒量（０．００２ｍＬ）で処理し、次いで、２．５時間還流した。次いで、溶液を冷却し、減圧下で揮発物を除去した。油性残留物を、数回トルエンでストリッピングして、残留塩化チオニルをさらに除去した。２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボニルクロリド（０．０５２ｇ、０．０１９３ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）を淡黄色の油として得、さらに精製せずに用いた。

【００７０】

２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（中間体ｆ）の合成

マグネチックスターラーを装備した２５ｍＬ丸底フラスコ中で、２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－カルボニルクロリド（０．０５２ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、氷浴で０℃まで冷却した。この溶液を、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．０３８ｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の混合物で処理し、同じ温度で４５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認して、反応が終了し、これを急冷し、次の通り後処理した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×２）および食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を真空蒸留した。２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（０．０６０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）を油性固形物として得、次の合成ステップに用いた。

【００７１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 297.32 $[M+H]^+$.

【００７２】

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（中間体ｇ）の合成

マグネチックスターラーを装備した１０ｍＬ丸底フラスコに２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（０．０６６ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）および乾燥ＴＨＦ２．５ｍＬを入れ、－７８℃まで冷蔵した。溶液を、同じ温度で塩化エチルマグネシウム（０．１７ｍＬ、０．３３４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、－６０℃で１．５時間撹拌した。冷却系を除去し、反応を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で室温で急冷した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）

で抽出し、有機物を収集し、水（２０ｍＬ×２）で２回洗浄し、食塩水（２０ｍＬ）で１回洗浄した。次いで、有機相を無水物化し、溶媒を真空除去した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した。１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを淡黄色の固形物（０．０５６ｇ、０．２１１ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として得た。

【００７３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 266.30 $[M+H]^+$.

【００７４】

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１）の合成

マグネチックスターラーを装備した１０ｍＬ丸底フラスコに１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（０．０４２ｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）を入れ、室温で乾燥ＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解し、次いで、氷浴で０℃まで冷蔵した。溶液を、この温度でジクロロメタン（０．３９ｍＬ、０．３９０ｍｍｏｌ）中の三臭化ホウ素１Ｍで処理し、次いで、３０分間撹拌した。反応物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）と共に１０分間撹拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで無水物化し、溶媒を蒸留し、未精製物をシリカゲルで精製した。１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを黄色の固形物（０．０２９ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ、Ｙ＝７３％）として得た。

【００７５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.90 (bs, 1H, OH), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.30 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 252.12 $[M+H]^+$, MS (ES^{1-}) *m/z:* 250.11 $[M-1]^-$.

【００７６】

（実施例２）

２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパノイル－１，３－チアゾール－４－オールナトリウム塩（２）の合成

マグネチックスターラーを装備した２５ｍＬ丸底フラスコに１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（０．０３４ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）を入れ、室温でメタノール（６ｍＬ）に溶解した。次いで、溶液をＮａＯＨの当量（０．１３５ｍＬ、０．１３５ｍｍｏｌ、メタノール中の１Ｍ）で処理し、３０分間撹拌した。揮発物を真空蒸留し、表題化合物を、定量的収率（０．０３７ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）でオフホワイト色の固形物として得た。

【００７７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 2.77 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 0.97 (t, 3H, J=7.4 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 252.25 $[M+H]^+$.

【００７８】

（実施例３）

１－（２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシチアゾール－５－イル）エタノン（４）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．１１０ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３

－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化メチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－（２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシチアゾール－５－イル）エタノンを得、次いで、三臭化ホウ素で脱保護して、オフホワイト色の固形物（０．０３０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、Ｙ＝８７％）として表題化合物を得た。

【００７９】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.85-7.71 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 238.0 $[M+H]^+$.

【００８０】

（実施例４）

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メチルプロパン－１－オン（５）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．０７０ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、イソプロピルマグネシウムクロリドを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メチルプロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０２１ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、Ｙ＝８８％）として表題化合物を得た。

【００８１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.85-7.71 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.30 (d, 6H, J=7.0 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 266.0 $[M+H]^+$.

【００８２】

（実施例５）

１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（７）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製したチオフェン－２－カルボチオアミド（０．０７４ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０２２ｇ、０．０９ｍｍｏｌ、Ｙ＝８８％）として表題化合物を得た。

【００８３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.70 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 1.28 (t, 3H, J= 7.1 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 240.1 $[M+H]^+$.

【００８４】

（実施例６）

１－［４－ヒドロキシ－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（９）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した２－メチルベンゼンカルボチオアミド（０．１５２ｇ、１．０ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（２－メチルフェニル）－

１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、褐色の固形物（０．４４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、Ｙ＝８９％）として表題化合物を得た。

【００８５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.95-7.83 (m, 1H), 7.48-7.21 (m, 3H), 2.78 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 1.28 (t, 3H, J= 7.1 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 248.1 $[M+H]^+$.

【００８６】

（実施例７）

１－［２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１１）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した２－ブロモベンゼンカルボチオアミド（０．０５３ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（２－ブロモフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［２－（２－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０１８ｇ、０．０６ｍｍｏｌ、Ｙ＝８７％）として表題化合物を得た。

【００８７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.28 (t, 3H, J=7.0).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 312.10 $[M+H]^+$.

【００８８】

（実施例８）

１－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１３）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した２－メトキシベンゼンカルボチオアミド（０．０６１ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から開始し、基本手順をチアゾール合成について適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－２－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。

【００８９】

Ｗｅｉｎｒｅｂのアミドを塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素（４当量）で脱保護して、黄色の固形物（０．０１６ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【００９０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.27 (s, 1H, OH), 11.55 (s, 1H, OH), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 2.77 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.26 (t, 3H, J=7.0 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 250.10 $[M+H]^+$.

【００９１】

（実施例９）

１－［２－（３－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１４）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した３－ブロモベンゼンカ

ルボチオアミド（０．２０ｇ、０．９２）ｍｍｏｌから開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［２－（３－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、白色の固形物（０．０５５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【００９２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.89 (bs, 1H, OH), 8.23-8.18 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.30 (t, 3H, J=7.0 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 312.1 $[M+H]^+$.

【００９３】

（実施例１０）

１－［２－（フラン－２－イル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１５）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したフラン－２－カルボチオアミド（０．１０１ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（フラン－２－イル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［２－（フラン－２－イル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０３４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、Ｙ＝９０％）として表題化合物を得た。

【００９４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 224.3 $[M+H]^+$.

【００９５】

（実施例１１）

１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１６）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１Ｈ－ピロール－２－カルボチオアミド（０．１０３ｇ、０．８２）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０３４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、Ｙ＝９３％）として表題化合物を得た。

【００９６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.89 (bs, 1H, OH), 8.10 (vbs, 1HNH), 7.10-6.80 (m, 2H), 6.20-6.05 (m, 1H), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES1+) *m/z*: 223.2 $[M+H]^+$.

【００９７】

（実施例１２）

１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１７）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボチオアミド（０．１０５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０３４ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、Ｙ＝９１％）として表題化合物を得た。

【００９８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.51 (bs, 1H, OH), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.95-6.75 (m, 1H), 6.19-6.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 237.3 $[M+H]^+$.

【００９９】

（実施例１３）

１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１８）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボチオアミド（０．２０３ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０６５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ、Ｙ＝９４％）として表題化合物を得た。

【０１００】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.65 (bs, 1H, OH), 7.91-7.70 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 238.4 $[M+H]^+$.

【０１０１】

（実施例１４）

１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（１９）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１Ｈ－イミダゾール－５－カルボチオアミド（０．１９８ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０６２ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、Ｙ＝８９％）として表題化合物を得た。

【０１０２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.20-8.10 (m, 1H); 7.40 -7.30 (m, 1H), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 224.4 $[M+H]^+$.

【０１０３】

（実施例１５）
１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２０）の合成
実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボチオアミド（０．２１１ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０６４ｇ、０．２７ｍｍｏｌ、Ｙ＝９２％）として表題化合物を得た。
【０１０４】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.51 (vbs, 1H, OH), 7.90-8.75 (m, 1H); 7.65-7.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz).
MS (ES^{1+}) *m/z*: 238.5 $[M+H]^+$.
【０１０５】
（実施例１６）
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン（２１）の合成
実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したチオフェン－２－カルボチオアミド（０．２０ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、プロピルマグネシウムクロリドを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０６７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。
【０１０６】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.37 (vbs, 1H, OH), 7.80-7.60 (m, 2H); 7.22-7.09 (m, 1H), 2.51 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.71 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J=7.4 Hz).
MS (ES^{1+}) *m/z*: 254.4 $[M+H]^+$.
【０１０７】
（実施例１７）
１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン（２２）の合成
実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したチオフェン－２－カルボチオアミド（０．１５０ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、イソブチルマグネシウムクロリドを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０５３ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。
【０１０８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.45 (vbs, 1H, OH), 7.80-7.60 (m, 2H); 7.22-7.09 (m, 1H), 2.49 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 1.90-1.70 (m, 1H), 0.89 (d, 6H, J=7.2 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 268.2 $[M+H]^+$.

【０１０９】

（実施例１８）

１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２３）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボチオアミド（０．１５１ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０４９ｇ、０．２２ｍｍｏｌ、Ｙ＝８８％）として表題化合物を得た。

【０１１０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.62 (bs, 1H, OH), 8.45 (s, 1H), 2.95 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 226.1 $[M+H]^+$.

【０１１１】

（実施例１９）

１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２－オキサゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２４）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した１，２－オキサゾール－５－カルボチオアミド（０．１４８ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（１，２－オキサゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（１，２－オキサゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０４８ｇ、０．２２ｍｍｏｌ、Ｙ＝８９％）として表題化合物を得た。

【０１１２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.41 (bs, 1H, OH), 7.51 (d, 1H, J=3.1 Hz), 6.80 (d, 1H, J=3.1 Hz), 2.96 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.22 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 225.3 $[M+H]^+$.

【０１１３】

（実施例２０）

１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２５）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したピリジン－３－カルボチオアミド（０．１８６ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（ピリジン－３－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（ピリジン－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．

０６０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、Ｙ＝８９％）として表題化合物を得た。

【０１１４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.56 (bs, 1H, OH), 9.15-9.00 (m, 1H), 8.75-8.65 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 2.94 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 235.3 $[M+H]^+$.

【０１１５】

（実施例２１）

１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２６）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したピリジン－４－カルボチオアミド（０．１７５ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０５４ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、Ｙ＝９２％）として表題化合物を得た。

【０１１６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.56 (bs, 1H, OH), 9.15-9.00 (m, 2H), 8.55-8.65 (m, 2H), 2.94 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 235.3 $[M+H]^+$.

【０１１７】

（実施例２２）

１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２７）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したピリジン－２－カルボチオアミド（０．２１４ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（ピリジン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（ピリジン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０６５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、Ｙ＝９１％）として表題化合物を得た。

【０１１８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.56 (bs, 1H, OH), 8.75-8.65 (m, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 2.94 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 235.3 $[M+H]^+$.

【０１１９】

（実施例２３）

１－［４－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２８）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した３－メトキシベンゼンカルボチオアミド（０．１０５ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から開始し、基本手順をチアゾール合成について適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－２－（３－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。

【０１２０】

Ｗｅｉｎｒｅｂのアミドを塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定され

た同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（３－メトキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素（４当量）で脱保護して、黄色の固形物（０．０２９ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、Ｙ＝９１％）として表題化合物を得た。

【０１２１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.37 (s, 1H, OH), 11.45 (s, 1H, OH), 7.70-7.10 (m, 4H), 2.82 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.17 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 250.3 $[M+H]^+$.

【０１２２】

（実施例２４）

１－［４－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（２９）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した４－メトキシベンゼンカルボチオアミド（０２０６ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）から開始し、基本手順をチアゾール合成について適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－２－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。

【０１２３】

Ｗｅｉｎｒｅｂのアミドを塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素（４当量）で脱保護して、黄色の固形物（０．０５８ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、Ｙ＝９０％）として表題化合物を得た。

【０１２４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.41 (s, 1H, OH), 11.55 (s, 1H, OH), 7.75-7.10 (m, 4H), 2.82 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.17 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 250.3 $[M+H]^+$.

【０１２５】

（実施例２５）

１－［４－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（３０）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した３－メチルベンゼンカルボチオアミド（０．０８６ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（３－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（３－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０２７ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、Ｙ＝９６％）として表題化合物を得た。

【０１２６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ, 11.55 (s, 1H, OH), 7.70-7.47 (m, 2H), 7.45-7.10 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, J=7.3 Hz), 2.32 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 248.4 $[M+H]^+$.

【０１２７】

（実施例２６）

１－［４－ヒドロキシ－２－（４－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（３１）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した４－メチルベンゼンカ

ルボチオアミド（０．０８７ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（４－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（４－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０２７ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【０１２８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ, 11.55 (bs, 1H, OH), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, J=7.3 Hz), 2.32 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 248.2 $[M+H]^+$.

【０１２９】

（実施例２７）

１－［２－（３－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（３２）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した３－ニトロベンゼンカルボチオアミド（０．２３５ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（３－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（３－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得た。

【０１３０】

次いで、化合物を、メタノールに溶解し、塩化スズ二水和物５当量と混合し、次いで、マイクロ波装置で１００℃で３０分間照射した。

【０１３１】

ニトロ基の還元、酸塩基抽出および後処理を終了した後、１－［２－（３－アミノフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを純粋な形態で得た。後者に、三臭化ホウ素を用いて脱保護条件で実施し、黄色の固形物（０．０３３ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、最後の２段階Ｙ＝５１％）として表題化合物を得た。

【０１３２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ, 11.72 (vbs, 1H, OH), 7.74 (bs, 1H, NH_2), 7.22 (bs, 1H, NH_2) 7.20-6.89 (m, 3H), 6.72-6.60 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.15 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 249.3 $[M+H]^+$.

【０１３３】

（実施例２８）

１－［２－（４－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（３３）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した４－ニトロベンゼンカルボチオアミド（０．２３４ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［４－メトキシ－２－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得た。化合物を、メタノールに溶解し、塩化スズ二水和物５当量で混合し、次いで、マイクロ波装置で１００℃で３０分間照射した。

【０１３４】

ニトロ基の還元、酸抽出および後処理を終了した後、１－［２－（４－アミノフェニル

）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを、三臭化ホウ素によるその後の脱保護のために、純粋な形態で得、黄色の固形物（０．０３２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、最後の２段階Ｙ＝４９％）として表題化合物を得た。

【０１３５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ, 11.63 (bs, 1H, O<u>H</u>), 7.75-7.45 (m, 2H; bs 1H, N<u>H</u>$_2$), 6.89 (vbs, 1H, N<u>H</u>$_2$) 6.65-6.40 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.15 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 249.4 $[M+H]^+$.

【０１３６】

（実施例２９）

１－{４－ヒドロキシ－２－［３－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル}プロパン－１－オン（３４）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した３－（ブロモ）ベンゼンカルボチオアミド（０．４２９ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者の化合物を、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件で実施して、１－［２－（３－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得た。

【０１３７】

次いで、ブロモアリールチアゾール誘導体を、無水トルエンに溶解し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド５当量、メチルアミン１．５当量、２－（ジ－ｔｅｒブチルホスフィノ）ビフェニル０．１当量、トリス（ジベンジリデン－アセトン）ジパラジウム（０）０．０５当量で処理し、バイアルに密封し、次いで、マイクロ波装置で１００℃で１時間照射した。クロマトグラフィーを行った後、１－{４－メトキシ－２－［３－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル}プロパン－１－オンを得、次いで、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０２０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、最後の２段階Ｙ＝２１％）として表題化合物を得た。

【０１３８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ, 11.60 (bs, 1H, O<u>H</u>), 7.25-6.90 (m, 3H), 6.75-6.65 (m, 1H), 4.35 (vbs, 1H, N<u>H</u>), 3.05 (s, 3H), 2.93 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.25 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 263.4 $[M+H]^+$.

【０１３９】

（実施例３０）

１－{４－ヒドロキシ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル}プロパン－１－オン（３５）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した４－（ブロモ）ベンゼンカルボチオアミド（０．５０ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［２－（４－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得た。次いで、ブロモアリールチアゾール誘導体を、無水トルエンに溶解し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド５当量、メチルアミン１．５当量、２－（ジ－ｔｅｒブチルホスフィノ）ビフェニル０．１当量、トリス（ジベンジリデン－アセトン）ジパラジウム（Ｏ）０．０５当量で処理し、バイアルに密封し、次いで、マイクロ波装置で１００℃で１時間照射した。クロマトグラフィーを行った後、１－{４－メトキシ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル}プロパン－

１－オンを得、次いで、三臭化ホウ素の作用によりＯ－脱メチル化させ、黄色の固形物（０．０１５ｇ、０．０６ｍｍｏｌ、最後の２段階Ｙ＝１３％）として表題化合物を得た。

【０１４０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ, 11.60 (bs, 1H, OH), 7.72-7.43 (m, 2H;), 6.63-6.39 (m, 2H), 4.35 (vbs, 1H, NH), 3.07 (s, 3H), 2.96 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 263.4 $[M+H]^+$.

【０１４１】

（実施例３１）

１－［２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（３６）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した４－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．１２２ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、塩化エチルマグネシウムを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０３７ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、Ｙ＝９１％）として表題化合物を得た。

【０１４２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.85 (bs, 1H, OH), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.30 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 252.12 $[M+H]^+$, MS (ES^{1-}) *m/z*: 250.11 $[M-H]^-$.

【０１４３】

（実施例３２）

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン（３７）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．１２４ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、プロピルマグネシウムクロリドを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル）ブタン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、薄黄色の固形物（０．０２８ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、Ｙ＝８１％）として表題化合物を得た。

【０１４４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.90 (bs, 1H, OH), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.83 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.05 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 266.30 $[M+H]^+$.

【０１４５】

（実施例３３）

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン（３８）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．１１２ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、イソブチルマグネシウムクロリドを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して

、１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０３３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、Ｙ＝７３％）として表題化合物を得た。

【０１４６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.10 (bs, 1H, OH), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, J=7.3 Hz), 2.34 (m, 1H), 1.05 (d, 6H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 280.23 $[M+H]^+$.

【０１４７】

（実施例３４）

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノン（３９）の合成

実施例３に記載されている通り調製した１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］エタノン（０．２００ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＣＭ１０ｍＬに溶解し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（０．１４２ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を、室温で３ｈ撹拌した。溶媒を、真空蒸留下で蒸発させて、２－ブロモ－１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］エタノンを得、これをさらに精製せずに用いた。次いで、化合物を氷酢酸５ｍＬに溶解し、酢酸ナトリウム（０．６５ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を、１２０℃で２ｈ加熱した。溶液を、水３０ｍＬで希釈し、ジエチルエーテル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。２－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－オキソエチルアセテートを、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液としてｎ－ヘキサン：酢酸エチル９：１）により精製した。後者の化合物を、１，４－ジオキサン１０ｍＬに溶解し、ＮａＯＨ　２Ｍ２ｍＬを加えた。溶液を、室温で２ｈ撹拌した。溶液をＨＣｌ　２Ｍ１０ｍＬで希釈し、化合物を、酢酸エチルで抽出した。１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－ヒドロキシエタノンを、６５％の収率でオレンジ油として得た。後者の化合物（０．０８９ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ５ｍＬに溶解し、ＮａＨ（６０％ｗ／ｗ）０．０１６ｇ（０．６６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、ヨウ化メチル４１μＬ（０．６６ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で５ｈ撹拌した。混合物を、飽和NH_4Cl１０ｍＬで急冷し、化合物を酢酸エチルで抽出した。未精製物を、溶離液としてｎ－ヘキサン：酢酸エチル９：１でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、定量的な収率で１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノンを得た。１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノンを、室温で乾燥ＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解し、次いで、氷浴で０℃まで冷蔵した。溶液を、この温度でジクロロメタン（０．６６ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）中の三臭化ホウ素１Ｍで処理し、次いで、３０分間撹拌した。反応物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）と共に１０分間撹拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで無水物化し、溶媒を蒸留し、未精製物をシリカゲルで精製した。１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノンを黄色の固形物（０．０１９ｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、Ｙ＝４３％）として得た。

【０１４８】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.83-7.71 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 268.21 $[M+H]^+$.

【０１４９】

（実施例３５）

１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－チオン（４０）の合成

実施例１－中間体ｇに記載されている通り調製した１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン（０．１２０ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ５ｍＬに溶解した。Ｌａｗｅｓｓｏｎ試薬（０．２７３ｇ、０．６７５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を封管中で１３０℃で２ｈ加熱した。溶液を室温で冷却し、溶媒を真空蒸留によって除去した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液としてｎ－ヘキサン：酢酸エチル８５：１５）により精製して、黄色の油（０．０３７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、Ｙ＝２９％）として１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－チオンを得た。後者の化合物を、化合物１について記載した通り三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０．０３０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、Ｙ＝８６％）として表題化合物を得た。

【０１５０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.81 (bs, 1H, OH), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 2.85 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.51 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 268.35.12 $[M+H]^+$.

【０１５１】

（実施例３６）

２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（３）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．０５５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。次いで、後者を三臭化ホウ素で直接脱保護して、淡黄色の固形物（０．０１９ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドを得た。

【０１５２】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 283.9 $[M+H]+$.

【０１５３】

（実施例３７）

４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（６）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製したチオフェン－２－カルボチオアミド（０．０８１ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者を三臭化ホウ素で直接脱保護して、オフホワイト色の固形物（０．０３０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【０１５４】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 271.1 $[M+H]+$.

【０１５５】

（実施例３８）

４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（８）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した２－メチルベンゼンカルボチオアミド（０．１０３ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成について

の基本手順を適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者を三臭化ホウ素で直接脱保護して、オフホワイト色の固形物（０．０３７ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【０１５６】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.10 (s, 1H, OH), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.41-7.20 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 279.9 [M+H]+.

【０１５７】

（実施例３９）

２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（１０）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した２－ブロモベンゼンカルボチオアミド（０．０５１ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（２－ブロモフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者を三臭化ホウ素で直接脱保護して、白色の固形物（０．０２１ｇ、０．０６ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【０１５８】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.00 (s, 1H, OH), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 343.04 [M+H]+.

【０１５９】

（実施例４０）

４－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（１２）の合成

実施例１－中間体ａに記載されているものと同じように調製した２－メトキシベンゼンカルボチオアミド（０．１２０ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）から開始し、基本手順をチアゾール合成について適用して、Ｎ，４－ジメトキシ－２－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。

【０１６０】

Ｗｅｉｎｒｅｂのアミドを三臭化ホウ素（４当量）で直接脱保護して、黄色の固形物（０．０４０ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、Ｙ＝９５％）として表題化合物を得た。

【０１６１】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.29 (s, 1H, OH), 11.60 (s, 1H, OH), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 281.1 [M+H]+.

【０１６２】

（実施例４１）

２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボチオアミド（４１）の合成

実施例１－中間体ｆに記載されている通り調製した２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（０．１００ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ５ｍＬに溶解した。Ｌａｗｅｓｓｏｎ試薬（０．３６１ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を７０℃で２ｈ加熱した。溶液を室温で冷却し、溶媒を真空蒸留によって除去した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液としてｎ－ヘキサン：酢酸エチル８５：１５）により精製して、黄色の油（０

.０７２ｇ、０.２３ｍｍｏｌ、Ｙ＝６８％）として２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボチオアミドを得た。後者の化合物を化合物１について記載した通り三臭化ホウ素で脱保護して、黄色の固形物（０.０５７ｇ、０.１９ｍｍｏｌ、Ｙ＝８５％）として表題化合物を得た。

【０１６３】

1H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.83-7.69 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 299.20 [M+H]+.

【０１６４】

（実施例４２）

２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－メトキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール（４２）の合成

メチル２－クロロ－３－オキソペンタノエート（０.２００ｇ、１.２１５ｍｍｏｌ）のエタノール５ｍＬ溶液に、メトキシアミン塩酸塩（０.１５２ｇ、１.８２３ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（０.１４９ｇ、１.８２３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４ｈ撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、エチルエーテル（２０ｍＬ）で抽出した。次いで、有機相を乾燥硫酸ナトリウムで無水物化し、溶媒を真空蒸留によって除去した。未精製物をエタノール５ｍＬに溶解し、マイクロウェーブバイアルに移し；次いで、３－フルオロベンゼンカルボチオアミド０.０９３ｇ（０.６０ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密封し、１００℃で６０分間照射した。溶液を室温で冷却し、溶媒を真空蒸留によって除去した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液としてｎ－ヘキサン：酢酸エチル９０：１０）により精製して、黄色の固形物（０.０６６ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、Ｙ＝３９％）として２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－メトキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オールを得た。

【０１６５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10.45 (bs, 1H, OH), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.68 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.22 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 281.12 $[M+H]^+$.

【０１６６】

（実施例４３）

２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパンイミドイル－１，３－チアゾール－４－オール（４３）の合成

メチル２－クロロ－３－オキソペンタノエート（０.１０７ｇ、０.６５０ｍｍｏｌ）のエタノール１.５ｍＬ溶液に、Ｏ－（トリメチルシリル）ヒドロキシルアミン（０.１２０ｇ、０.９７５ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（０.１２５ｇ、１.６２５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１ｈ撹拌した。未精製物をマイクロウェーブバイアルに移し、次いで、３－フルオロベンゼンカルボチオアミド０.０５２ｇ（０.６５０ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密封し、１２０℃で５０分間照射した。溶液を室温で冷却し、溶媒を真空蒸留によって除去した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液としてジクロロメタン：メタノール９９：１）により精製して、黄色の固形物（０.０７８ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ、Ｙ＝４８％）として２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパンイミドイル－１，３－チアゾール－４－オールを得た。

【０１６７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10.50 (bs, 1H, OH), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 2.60 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.42 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z:* 251.34 $[M+H]^+$.

【０１６８】

（実施例４４）

２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－ヒドロキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール（４４）の合成

次いで、２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－メトキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール（実施例４２）０．０４０ｇ（０．１４３ｍｍｏｌ）の乾燥ジクロロメタン（５ｍＬ）溶液を、氷浴で０℃まで冷蔵した。溶液を、この温度で、ジクロロメタン（０．３６ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）中の三臭化ホウ素１Ｍで処理し、次いで、３０分間撹拌した。反応物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ）で１０分間撹拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで無水物化し、溶媒を蒸留し、未精製物をシリカゲルで精製した。

【０１６９】

２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－ヒドロキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オールをオレンジ色の固形物（０．０３１ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、Ｙ＝８３％）として得た。

【０１７０】

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 7.81-7.78 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.50-7.22 (m, 2H), 2.81 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.54 (t, 3H, J=7.3 Hz).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 267.22 $[M+H]^+$.

【０１７１】

（実施例４５）

シクロプロピル［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］メタノン（４５）の合成

実施例１－中間体ａに記載されている通り調製した３－フルオロベンゼンカルボチオアミド（０．０８５ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から開始し、チアゾール合成についての基本手順を適用して、２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ，４－ジメトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（Ｗｅｉｎｒｅｂのアミド）を得た。後者に、シクロプロピルマグネシウムブロミドを用いた基本手順において指定された同じ合成条件を実施して、シクロプロピル［２－（３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－１，３－チアゾール－５－イル］メタノンを得、次いで、これを、三臭化ホウ素で脱保護して、淡褐色の固形物（０．１２１ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、Ｙ＝８１％）として表題化合物を得た。

【０１７２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11.50 (bs, 1H, OH), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).

MS (ES^{1+}) *m/z*: 264.40 $[M+H]^+$.

【０１７３】

（実施例４６）

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性の評価

ａ.ヒトＴＲＰＭ８を発現している陽性クローンのクローニング、配列決定、形質移入および選択

ＦＬＩＰＲ^{TETRA}でハイスループットスクリーニングを可能にするために最適化された、ＴＲＰＭ８受容体アンタゴニストの同定のための機能細胞に基づいたアッセイを、安定した純粋なクローンの選択および蛍光カルシウム感受性染料を用いた機能的な特性決定によりＨＥＫ２９３細胞で開発した。

【０１７４】

ＴＲＰＭ８を、ｐｃＤＮＡ３哺乳動物発現ベクターの複数のクローニング部位にクローニングさせ；得られたコンストラクトｐｃＤＮＡ３／ｈＴＲＰＭ８を、完全に配列を検証し、ＨＥＫ２９３細胞系の形質移入のために用いた。ＴＲＰＭ８遺伝子で安定して形質移入されたＨＥＫ２９３細胞を最小必須培地で維持した。これらの細胞を、電気穿孔法によりｐｃＤＮＡ３／ｈＴＲＰＭ８ベクターを用いて形質移入し、次いで、Ｇ４１８　０．８

ｍｇ／ｍｌを含有する培地で１０～１５日間選択した。
【０１７５】
以下の市販の化合物をＴＲＰＭ８チャネル参照化合物として用いて、アゴニストおよびアンタゴニストの両方の活性についてＨＥＫ２９３／ｈＴＲＰＭ８細胞系を試験した。
アクチベーター：メントール（ＳＩＧＭＡカタログ番号Ｍ２７７２）ＷＳ－３、（Ｎ－エチル－５－メチル－２－（１－メチルエチル）シクロヘキサンカルボキサミド）（ＳＩＧＭＡカタログ番号Ｗ３４５５０１）
ブロッカー：カプサゼピン（ＳＩＧＭＡカタログ番号Ｃ１９１）
実験作業をＦＬＩＰＲ装置を用いて行った。
【０１７６】
機能性クローンを、１ｍＭメントール応答に基づきＦＬＩＰＲ^{384}で選択した。最良の２つのレスポンダークローンを選択し、ウェル当たり１細胞の細胞密度で希釈し、１ｍＭメントールを含むＦＬＩＰＲ^{384}で分析した。ＴＲＰＭ８受容体を、カルシウム依存性蛍光シグナルを用いて、参照アゴニストであるメントールへの応答について分析した。
【０１７７】
受容体の薬理を検証し、アゴニスト用量反応曲線およびＥＣ$_{50}$値を決定するために、パッチクランプの記録も、ＨＥＫ／ＴＲＰＭ８クローンにおいて電圧クランプ配置で得た。ＨＥＫ２９３細胞を、１．５～２．５ＭΩの抵抗を有する先端熱加工されたホウケイ酸ガラスピペットにおいて室温で維持し、薬物適用後の流れを記録するために用いた。メントールを適用することにより、選択されたＨＥＫ／ｈＴＲＰＭ８クローン（算出されたＥＣ$_{50}$値＝５８μＭ）において用量依存的な内向きの流れを誘導した。メントールによって誘導された流れは、形質移入されなかったＨＥＫ２９３細胞中で記録されなかった。
【０１７８】
メントールアゴニスト応答に対するカプサゼピンアンタゴニスト活性を決定し、実験の異なる日を通してアンタゴニスト応答の安定性を検証するために、ＴＲＰＭ８の選択されたクローンを、アンタゴニストの（１００ｎＭから３１６μＭまでの）可変の濃度の存在下でＦＬＩＰＲ^{384}で２４ｈ後分析した。選択されたクローンでは、アンタゴニスト活性（算出されたＩＣ$_{50}$値＝２０μＭ）の非常に優れた安定性および再現性が示された。
【０１７９】
要約すると、最良のクローンは、次のように特徴付けられた。
１－　薬理：異なる実験に関するアゴニストＥＣ$_{50}$およびアンタゴニストＩＣ$_{50}$の決定；
２－　最適な細胞密度および播種時間；
３－　ＤＭＳＯ感受性；
４－　リガンド安定性；
５－　パッチクランプ分析。
【０１８０】
ｂ.ＴＲＰＭ８アンタゴニストの同定のためのスクリーニングの設定
次の市販の化合物をリガンドとして用いた。
アクチベーター：Ｃｏｏｌｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　１０（Ｔａｋａｓａｇｏ社ＣＡＳ番号８７０６１－０４－９）
ブロッカー：カプサゼピン（ＳＩＧＭＡカタログ番号Ｄ_５８７９）
実験作業をＦＬＩＰＲ^{TETRA}装置を用いて実施した。
【０１８１】
ＴＲＰＭ８遺伝子で安定して形質移入されたＨＥＫ２９３細胞を最小必須培地で維持した。
【０１８２】
ＴＲＰＭ８細胞系を、３８４穴マイクロタイタープレート形式でＣａ$^{2+}$動員依存性蛍光シグナルを用いて化合物のライブラリに対する応答について分析した。分析を、ＩＣＣＤカメラを有するＦＬＩＰＲ^{TETRA}（ＭＤＣ）を用いて実施した。
【０１８３】

アッセイの実行には、３つのマイクロタイタープレートの使用を伴った。

【０１８４】

１.アッセイプレート、色素を添加し、以下の通り準備した細胞を含有する。

【０１８５】

完全培地（ウェル当たり２５μｌ）中、ポリ－Ｄ－リシンでコーティングされた３８４穴マイクロタイタープレートにウェル当たり１５０００ｃで細胞を播種した。

【０１８６】

播種の２４ｈ後、細胞プレートをマイクロプレート洗浄器によってタイロードアッセイ緩衝液で洗浄し、タイロードアッセイ緩衝液１０μＬを各ウェルに置いた。

【０１８７】

次いで、細胞をＣｙＢｉ（登録商標）ウェルピペッターによりＦｌｕｏ－４ＮＷ色素溶液をウェル当たり１０μＬ添加した。Ｆｌｕｏ４－ＮＷ色素（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓカタログ番号Ｆ３６２０６、ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ　Ａ）の各ボトルを、タイロードアッセイ緩衝液８ｍＬに再懸濁し、水溶性プロベネシド（ＭｏｌｅｃｕｌａｒＰｒｏｂｅｓカタログ番号Ｆ３６２０６、ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ　Ｂ）１００μＬを補充した。色素を添加した細胞プレートを室温で１ｈインキュベートした。

【０１８８】

２.化合物希釈プレート、希釈した試験化合物を含有し、以下のように作製した。

【０１８９】

カラム１：ＤＭＳＯ最終０.５％を加えたアッセイ緩衝液を含有するウェル

カラム２：第１の注入における最大シグナル制御（最大応答：EC_{100}でＣｏｏｌｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　１０、１００μＭ）および第１の注入（最終０.５％ＤＭＳＯを加えたアッセイ緩衝液）における最小シグナル制御を交互にするウェル；

カラム３～２２：最終０.５％ＤＭＳＯを加えたアッセイ緩衝液を含有するウェル。これらのウェルに、試験しようとする化合物を３×濃度で加えた。

【０１９０】

カラム２３：最終０.５％ＤＭＳＯを加えたアッセイ緩衝液中に、第２の注入（アッセイ緩衝液）における最大シグナル制御および第２の注入（アンタゴニストカプサゼピンIC_{100}、５０μＭ）における最小シグナル制御の交互ウェル；

カラム２４：最終０.５％ＤＭＳＯを加えたアッセイ緩衝液中で、最終濃度５０μＭ、２５μＭ、６.２５μＭ、３.１５μＭ、１.５６μＭ、７８０μＭ、３０９μＭで８通りの濃度で２回カプサゼピン（アンタゴニスト）を含有するウェル。

【０１９１】

３．アクチベータープレート、ＥＣ８０のアゴニストＣｏｏｌｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　１０を含有し、以下のように作製した。

【０１９２】

カラム１：アッセイ緩衝液中で最終濃度１００μＭ、３１.６μＭ、１０μＭ、３.１６μＭ、１μＭ、３１６ｎＭ、１００ｎＭ、３１.６ｎＭの８通りの濃度での用量応答２回のＣｏｏｌｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　１０（アゴニスト）；

カラム２～２４：アッセイ緩衝液中のEC_{80}（３倍濃縮、最終２０μＭ）のＣｏｏｌｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　１０（アゴニスト）。

【０１９３】

本試験を、次のステップを含む手順に従って実施した。

【０１９４】

１.化合物プレートのウェルに含有される試料を、$FLIPR^{TETRA}$によりアッセイプレートの対応するウェルに加え、したがって、３×濃度の試験化合物のカラム３～２２中で、アッセイプレートの細胞に加えた。アッセイウェルにおいて混合を一切行わず、放射された蛍光のシグナルを３００秒間記録した。

【０１９５】

２.アクチベータープレートのウェルに含有される試料を、$FLIPR^{TETRA}$によりアッ

セイプレートの対応するウェルに加え、したがって、試験化合物に加えてアゴニスト化合物のアッセイプレートのカラム３～２２中で加えた。放射された蛍光のシグナルを、１８０秒間記録した。

【０１９６】

カラム１、２、２３および２４を対照として用いた。特に、「第１の注入における最大シグナル制御」は、EC_{100}でのＣｏｏｌｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　１０アゴニストの応答を示し、「第２の注入における最大シグナル制御」は、前注入されたアッセイ緩衝液の存在下のEC_{80}（１０μＭ）でのアゴニストを示し、「第１の注入における最小シグナル制御」は、アッセイ緩衝液注入に対応し、「第２の注入における最小シグナル制御」は、IC_{100}（５０μＭ）での前注入された参照アンタゴニストカパゼピン（Ｃａｐａｚｅｐｉｎｅ）の存在下でEC_{80}（２０μＭ）でのアゴニストを示す。

【０１９７】

標的活性化（ＴＡ）相中、EC_{80}で参照アゴニストを注入すると、ＣＡ中のアッセイ緩衝液が前注入された最大シグナル制御ウェル中で蛍光シグナルが増加し、参照阻害薬カプサゼピンの前注入により最小シグナル制御ウェル中で応答を完全に抑制した。

【０１９８】

アッセイの目標は、ＴＲＰＭ８活性のアンタゴニストを見出すことであり；本目的のために、ＴＡ相中の蛍光シグナルの変化を測定した。

【０１９９】

いくつかのパラメータを、コンピューターで算定し、分析した（Ｚ’因子、プレート間の可変性、プレート内の可変性、日毎の可変性、アンタゴニスト用量応答およびIC_{50}の決定、アゴニスト用量応答およびEC_{50}の決定）。

【０２００】

アンタゴニスト用量応答およびIC_{50}の決定に関して、カプサゼピン（参照アンタゴニスト）を対照として含め、すべてのアッセイされる化合物のIC_{50}値を算出した。

【０２０１】

化合物１～４５を試験し、すべてIC_{50}値２μＭ未満を示し；化合物の大部分は、IC_{50}が０．１μＭ未満であり、化合物のいくつかは、IC_{50}が０．０３μＭ未満であった。

【０２０２】

（実施例４７）

ｉｎ　ｖｉｖｏ活性の評価

疼痛の慢性絞扼モデル

神経障害性疼痛挙動は、非特許文献１９によって記載された方法に従って、坐骨神経の結紮によって誘導される。簡単にいうと、雄のスプラーグドーリーラットを麻酔し（ケタミン１００ｍｇ／ｋｇおよびキシラジン１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｐ．）、左坐骨神経を、大腿のレベルで鈍的切開によって大腿二頭筋まで曝露する。坐骨の三分枝に近接して、約１２ｍｍの神経は、接着する組織を開放され、脊髄の神経弓上の循環が保存されるように、その周りに約１ｍｍスペーシングで４本の結紮糸をゆるく結ぶ。したがって、影響された神経の長さは、長さ６～８ｍｍであった。動物を放置して回復させ、手術の翌日用いた。Ｓｈａｍ動物は、手術されるが結紮されてないラットを表す。

【０２０３】

本試験を、化合物２の抗アロディニア効果を決定するために実施した。結紮後７日目および１４日目に、神経障害のラットに化合物２の単回投与を行い；治療の１、３および５ｈ後に、機械的および寒冷アロディニアを、ダイナミックプランター・エステシオメータ（ＤＰＡ）およびアセトンの液滴を用いて評価した。

【０２０４】

すべてのデータを、平均値±標準誤差として示した。データの分析をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　４．０１を用いて行った。統計解析を二元配置ＡＮＯＶＡによって行い、必要であれば、その後、多重比較のためのＤｕｎｎｅｔｔの検定を行った。統計的有意性を、$p<0.05$に設定した。

【０２０５】
神経誘導損傷後７日目および１４日目に１０ｍｇ／ｋｇ用量の化合物２を経口投与すると、投与の３時間後および５時間後に寒冷および機械的アロディニアを有意に減弱した。最大の活性は、その薬物動態学的なプロファイルに従って治療の３時間後に達成された（両方のパラメータにおいて約５０％の阻害、図１ａ、１ｂ、２ａおよび２ｂ）。
【０２０６】
（実施例４８）
選択性分析
ａ.ＧＰＣＲｓ選択性
化合物２を、放射性リガンド結合アッセイを用いて、クローニングされたヒトＧＰＣＲｓ（Ｇ－タンパク質に結合された受容体）に対する活性を評価するために試験した。化合物を、１０μＭで２回試験し、これらの結果を表１にまとめる。
【０２０７】
【表１】

表1

受容体	化合物2
ヒトムスカリン性M_2	不活性
ヒトムスカリン性M_3	不活性
ヒトアドレナリンβ_1	不活性
ヒトアドレナリンβ_2	不活性
ヒトアドレナリンα_{1A}	不活性
ヒトアドレナリンα_{2A}	不活性
ヒトセロトニン作動性5-HT_{1A}	不活性
ヒトヒスタミンH_1	不活性
ヒトヒスタミンH_2	不活性
ヒトカンナビノイドCB_1	不活性
ヒトカンナビノイドCB_2	不活性
ヒトブラジキニンB_1	不活性
ヒトブラジキニンB_2	不活性
ヒトドパミンD_{2s}	不活性
ヒトドパミンD_3	不活性
ヒトオピオイドδ2(DOP)	不活性
ヒトオピオイドκ(KOP)	不活性
ヒトオピオイドμ(MOP)	不活性
ヒトオピオイドNOP(ORL1)	不活性
ヒトNK1	不活性

【０２０８】
表１により示すことができるように、化合物２は、疼痛管理に関与することが十分に知られている、広範囲の選択されたＧＰＣＲｓ（ムスカリン性Ｍ３、ＣＢ２、ＢＫ１、αｅβアドレナリン作動性を含む）に対して高い選択性を示す。これらのデータによって、化合物２および一般に、本発明のすべての化合物の観察されたｉｎ　ｖｉｖｏ効果が、Ｔ

ＲＰＭ８封鎖に潜在的に強く依存していることが裏付けられる。
ｂ.イオンチャネル選択性。
【０２０９】
より具体的に潜在的な選択性の問題に取り組むために、対応するアッセイを、どちらも痛覚に関与する、ＴＲＰＶ１およびＴＲＰＶ４イオンチャネルに対して（非特許文献２０、非特許文献２１）化合物２について行い、ＴＲＰＡ１に対して化合物２について行った。これらの結果を、表２にまとめる。
【０２１０】
ＴＲＰＶ１のアンタゴニストとして働く化合物２の能力を、カルシウム流入アッセイで評価した。陽性対照アゴニスト（カプサイシン）の存在下で誘発されたシグナルを１００％に設定し、アンタゴニスト（ルテニウムレッド）の存在下のシグナルを０に設定した。並行して、ＴＲＰＶ４のアンタゴニストとして作用する化合物２の能力を、カルシウム流入アッセイで評価した。陽性対照アゴニスト（ＧＳＫ１０１６７９０Ａ）の存在下で誘発されたシグナルを１００％に設定し、アンタゴニスト（ルテニウムレッド）の存在下のシグナルを０に設定した。ＴＲＰＡ１のアンタゴニストとして作用する化合物２の能力を、カルシウム流入アッセイで評価した。陽性対照アゴニスト（イソチオシアン酸アリル、ＡＩＴＣ）の存在下で誘発されたシグナルを１００％に設定し、アンタゴニスト（ルテニウムレッド）の存在下のシグナルを０に設定した。
【０２１１】
【表２】

表2

化合物	IC_{50}(TRPV1)	IC_{50}(TRPV4)	IC_{50}(TRPA1)
2	$>10^{5}$M	$>10^{5}$M	$>10^{5}$M

【０２１２】
このデータによって、ＴＲＰＶ１、ＴＲＰＶ４およびＴＲＰＡ１に対する優れた化合物２の選択性が強く強調され、したがって、その選択的な作用機序が確認された。
【０２１３】
（実施例４９）
ＡＤＭＥおよびＰＫ評価
化合物２のＡＤＭＥ特性および薬物動態学的なプロファイルを評価した。これらの結果を表３および表４にまとめる。
【０２１４】
【表３】

表3

Log $D_{7.4}$	0.440
pKa	4.18
hERG (IC50)	>1mM
CYP450阻害(10μMのIC50)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19>30μM
血漿タンパク質結合	ヒト98.71%-ラット97.50%
CL_{int}(ラット)	29.4μL/分/mg
ラット血漿安定性(残りの%)	30分で98.2%、60分で80.3

【０２１５】
【表４】
表4

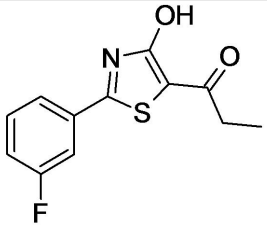
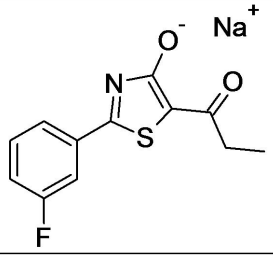
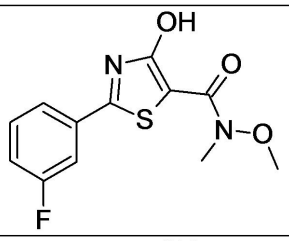
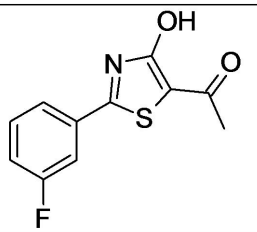
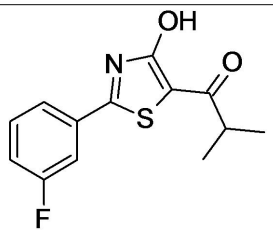
化合物	静脈内投与 CL(ml/分/kg)	Vds(L/kg)	$t_{1/2}$(h)	経口投与 Cmax(ng/ml)	AUC(ng・h/ml)	t_{max}(h)	CL(mL/分/kg)	$t_{1/2}$(h)	F(%)
2[a]	6.81	1.78	3.01	10295	26134	0.25	6.41	2.94	100

[a]IV5mg/kg; PO10mg/kg

【０２１６】
化合物２は、最大濃度１０ｕＭで任意のヒトチトクロムアイソフォームに対して効果を示さず、したがって、潜在的な薬物間相互作用が除外される。さらに、臨床開発中、ｈＥＲＧチャネルに対する作用は観察されず、したがって、潜在的な心毒性作用は除外された。
【０２１７】
特に泌尿器障害の治療においてｉｐ、ｉｖおよびｉ　ｖｅｓ適用を要する場合、化合物２の低ｌｏｇＤ値は、特に適している。同時に、比較的高い血漿半減期（２．９４ｈ）および高い経口バイオアベイラビリティ（Ｆ＝１００％）は、炎症性および神経障害性疼痛のような慢性疾患の治療のための理想的な候補となり得る。
【０２１８】

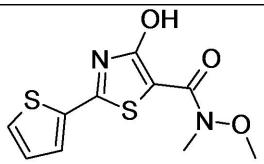
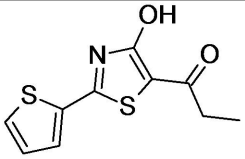
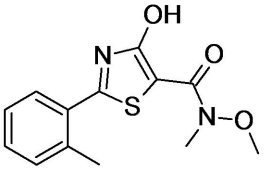
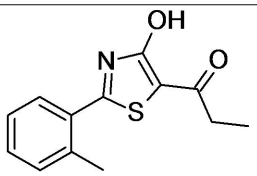
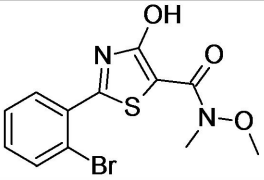
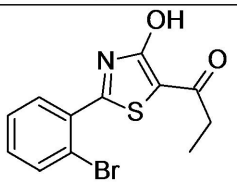
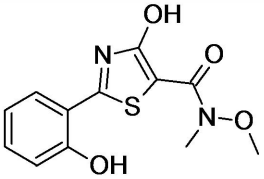
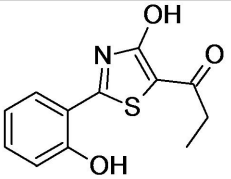
【表５－１】

表5

化合物番号	構造	化学名	IC50（μM）
1		１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.032
2		２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパノイル－１，３－チアゾール－４－オールナトリウム塩	0.028
3		２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	0.018
4		１－（２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシチアゾール－５－イル）エタノン	0.958
5		１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メチルプロパン－１－オン	0.299

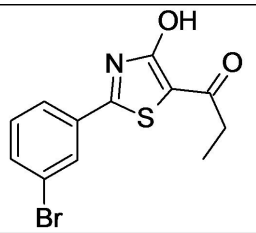
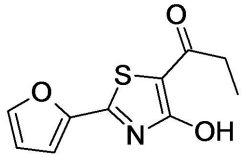
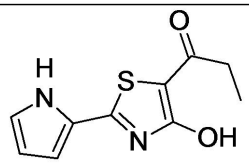
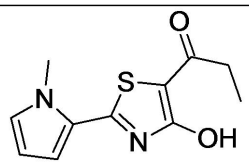
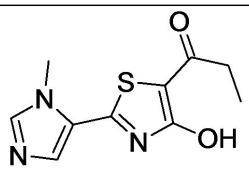
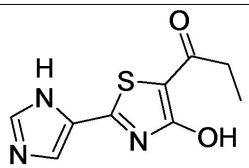
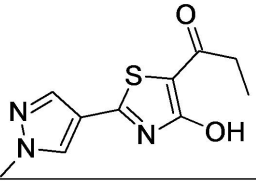
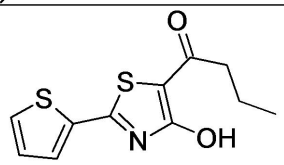
【０２１９】

【表５－２】

6		４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	0.156
7		１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.596
8		４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	0.086
9		１－［４－ヒドロキシ－２－（２－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.411
10		２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	0.435
11		１－［２－（２－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.912
12		４－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	0.006
13		１－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.112

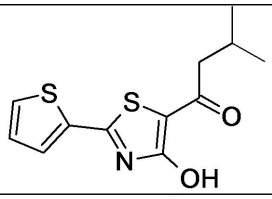
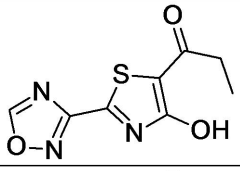
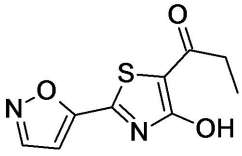
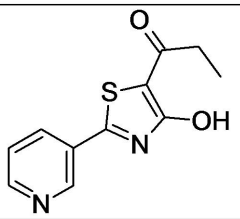
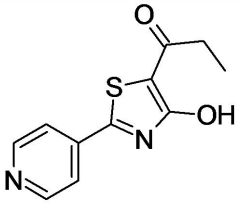
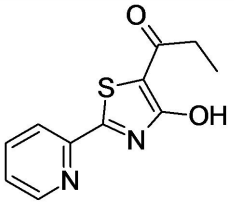
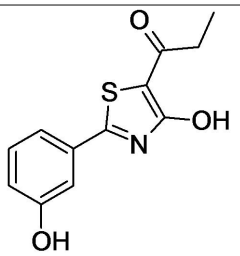
【０２２０】

【表５－３】

14		１－［２－（３－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	1.73
15		１－［２－（フラン－２－イル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.236
16		１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.123
17		１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.323
18		１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.112
19		１－［４－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.302
20		１－［４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.089
21		１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］ブタン－１－オン	0.064

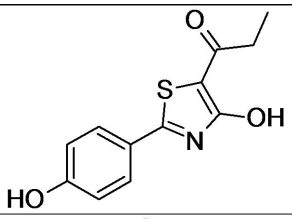
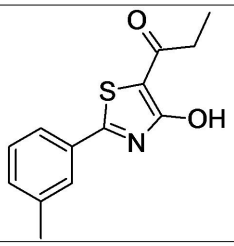
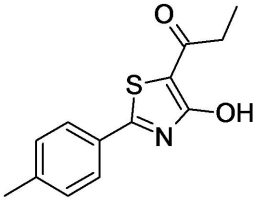
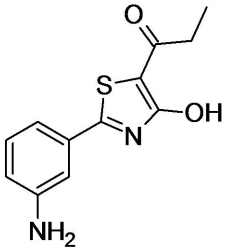
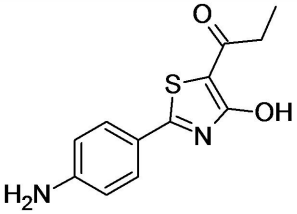
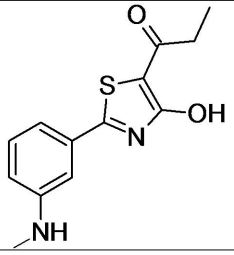
【０２２１】

【表５－４】

22		１－［４－ヒドロキシ－２－（チオフェン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］－３－メチルブタン－１－オン	0.085
23		１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.099
24		１－［４－ヒドロキシ－２－（１，２－オキサゾール－５－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.123
25		１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－３－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.356
26		１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.453
27		１－［４－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.145
28		１－［４－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.023

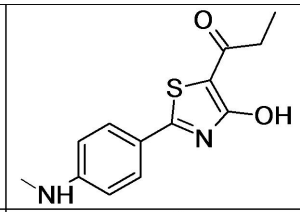
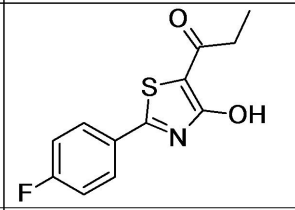
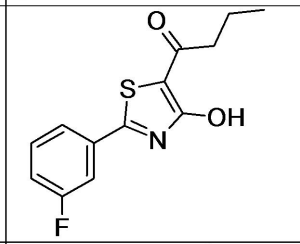
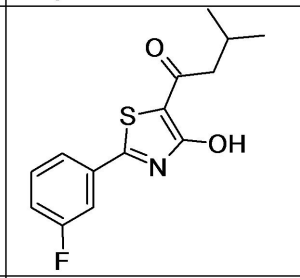
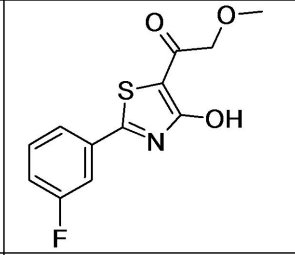
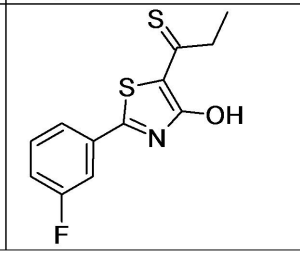
【０２２２】

【表５－５】

29		１－［４－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.326
30		１－［４－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.231
31		１－［４－ヒドロキシ－２－（４－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.236
32		１－［２－（３－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.450
33		１－［２－（４－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.632
34		１－｛４－ヒドロキシ－２－［３－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル｝プロパン－１－オン	0.233

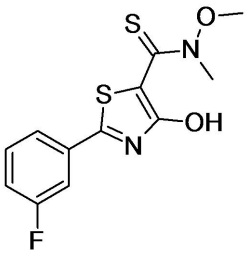
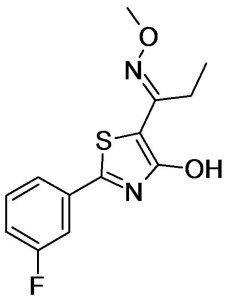
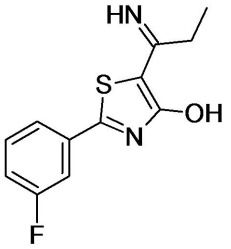
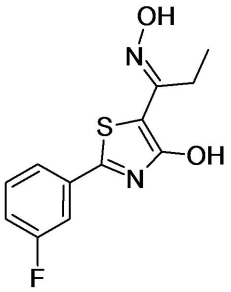
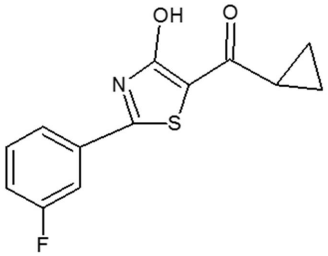
【０２２３】

【表５－６】

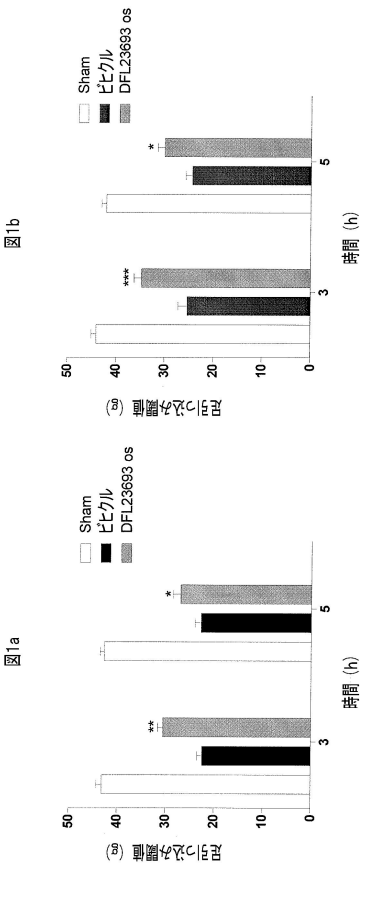
35		１－｛４－ヒドロキシ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］－１，３－チアゾール－５－イル｝プロパン－１－オン	0.789
36		１－［２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－オン	0.050
37		1-(2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシチアゾール-5-イル）ブタン-1-オン	0.142
38		1-(2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシチアゾール-5-イル）イソブタン-1-オン	0.331
39		１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］－２－メトキシエタノン	0.523
40		１－［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］プロパン－１－チオン	0.236

【０２２４】

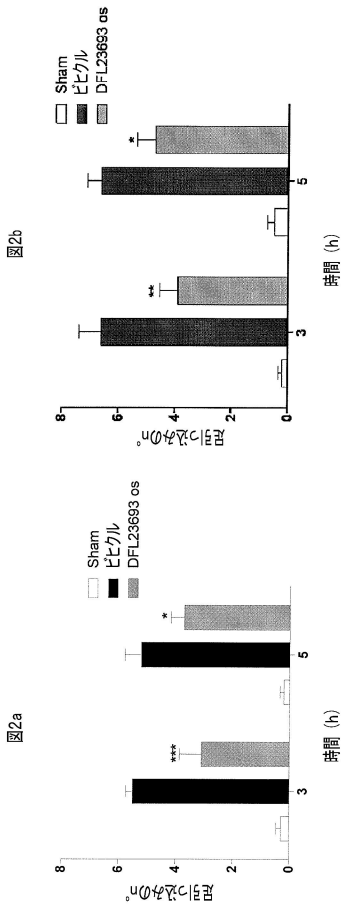
【表５－７】

41		２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボチオアミド	0.388
42		２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－メトキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール	0.986
43		２－（３－フルオロフェニル）－５－プロパンイミドイル－１，３－チアゾール－４－オール	1.21
44		２－（３－フルオロフェニル）－５－［（１Ｅ）－Ｎ－ヒドロキシプロパンイミドイル］－１，３－チアゾール－４－オール	1.36
45		シクロプロピル［２－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－５－イル］メタノン	0.287

【図１】


図1b
Sham
ビヒクル
DFL23693 os
尾引っ込み潜時 (s)
時間 (h)
図1a
Sham
ビヒクル
DFL23693 os
尾引っ込み潜時 (s)
時間 (h)

【図２】


図2b
Sham
ビヒクル
DFL23693 os
尾引っ込み回数
時間 (h)
図2a
Sham
ビヒクル
DFL23693 os
尾引っ込み回数
時間 (h)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	17/04	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P 13/00	*(2006.01)*	A61P	13/00	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 25/06	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 13/02	*(2006.01)*	A61P	13/02	
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	13/08	
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	

(72)発明者　ジャンルカ　ビアンキーニ
イタリア国　２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２
ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
(72)発明者　ローラ　ブランドリーニ
イタリア国　２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２
ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
(72)発明者　アンドリア　ベッカーリ
イタリア国　２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２
ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
(72)発明者　サムエル　リッリニ
イタリア国　２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２
ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ内
(72)発明者　ジュセッペ　ナノ
イタリア国　２０１２２　ミラノ　ヴィア　サン　マルティーノ　デッラ　バッターリア　１２
ドンペ　ファーマスーチシ　ソシエタ　ペル　アチオニ内

審査官　水島　英一郎

(56)参考文献　国際公開第２０１３／０９２７１１（WO，Ａ１）
欧州特許出願公開第０２６０６８８８（ＥＰ，Ａ１）
Eur. J. Org. Chem., １９９９年, 3117-3126
J. Mass Spectrom., ２００２年, 37, 169-178
Chemistry Letters, １９９９年, 28(1), 59-60
SYNLETT, ２００４年, 15, 2681-2684
Gazzetta Chimica Italiana, １９９７年, 127, 609-612

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）