

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4574618号
(P4574618)

(45) 発行日 平成22年11月4日 (2010. 11. 4)

(24) 登録日 平成22年8月27日 (2010. 8. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/20 (2006. 01)

C O 7 D 277/48

C O 7 D 277/48 (2006. 01)

C O 7 D 417/12 C S P

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 Z

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/426

請求項の数 7 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-524337 (P2006-524337)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月27日 (2004. 8. 27)
 (65) 公表番号 特表2007-504109 (P2007-504109A)
 (43) 公表日 平成19年3月1日 (2007. 3. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/009586
 (87) 国際公開番号 W02005/021519
 (87) 国際公開日 平成17年3月10日 (2005. 3. 10)
 審査請求日 平成18年4月24日 (2006. 4. 24)
 (31) 優先権主張番号 0320197. 7
 (32) 優先日 平成15年8月28日 (2003. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (72) 発明者 グレアム・チャールズ・ブルームフィールド
 ド
 英国アールエイチ12・5エイビー、ウエ
 スト・サセックス、ホーシャム、ウインブ
 ルハースト・ロード、ノバルティス・ホー
 シャム・リサーチ・センター

最終頁に続く

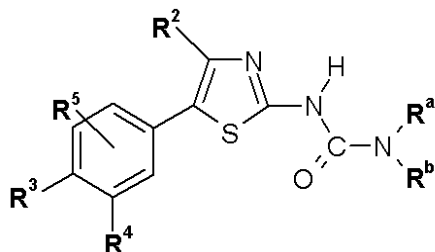
(54) 【発明の名称】 炎症性気道疾患の処置のための、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ酵素 (P I 3) の阻害
 剤としての、5-フェニル-4-メチル-チアゾール-2-イル-アミン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の、式 I

【化 1】



〔式中、

R² は C H₃ であり；R³ は - S O₂ C H₃ または F であり；R⁴ は H、F、C l、- S O₂ C H₃、C N、C F₃ またはイミダゾリルであり；R⁵ は水素であり；

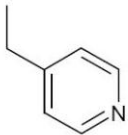
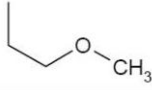
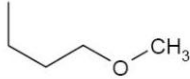
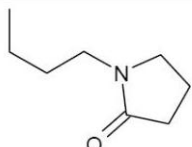
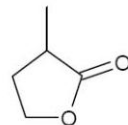
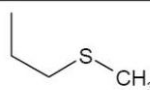
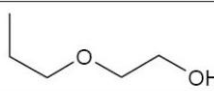
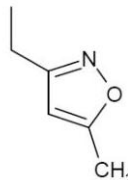
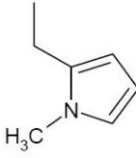
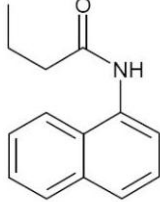
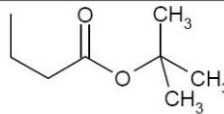
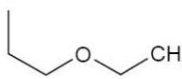
R^a は水素であり、そして R^b は (a) 置換されているアルキル、(b) 酸素、窒素および硫
 黄から成る群から選択される 1 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 員または 6 員
 ヘテロ環であって、その環がオキソで置換されているもの、または (c) 所望により C₁ -

C₈ アルキルにより置換されているアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル環であり、または R^a と R^b はそれらが結合している窒素原子と一体となって C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルまたはニトリルで置換されているアゼチジン環、-CO-NH₂ またはニトリルにより置換されているピロリジン環、またはイミダゾ-ピリジン環を形成する；

ただし、R³、R⁴、R^a および R^b は下記表 1 ~ 4 に示す意味を有する：

【表 1】

表 1

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	

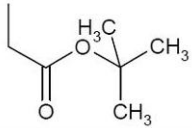
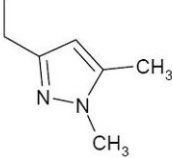
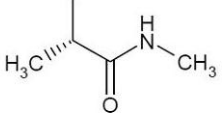
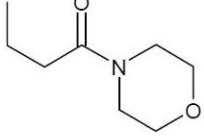
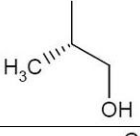
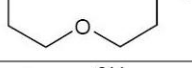
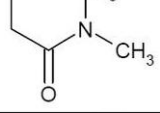
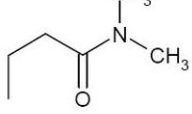
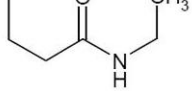
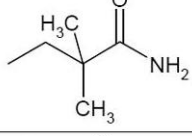
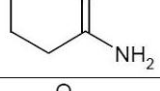
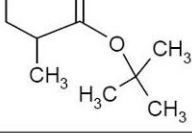
10

20

30

40

【表 2】

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	

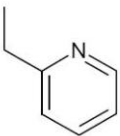
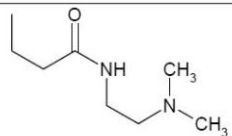
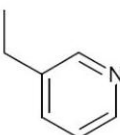
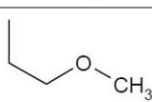
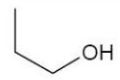
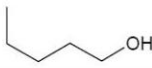
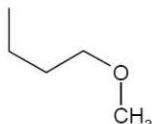
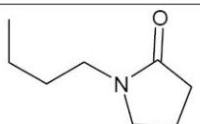
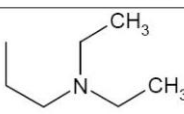
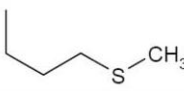
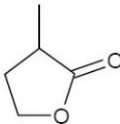
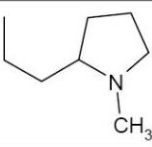
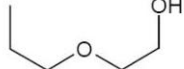
10

20

30

40

【表 3】

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	H	

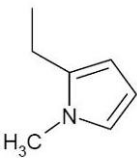
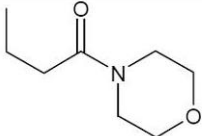
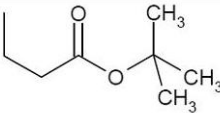
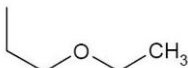
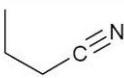
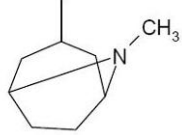
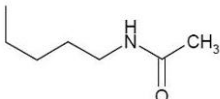
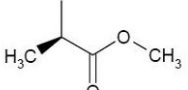
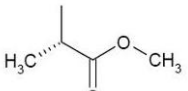
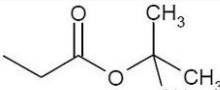
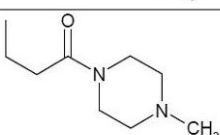
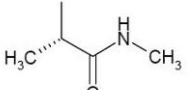
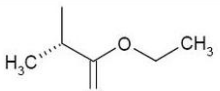
10

20

30

40

【表 4】

R^3	R^4	R^a	R^b
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	H	

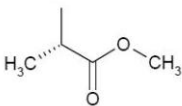
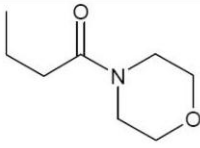
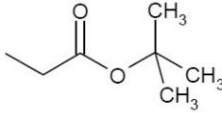
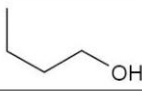
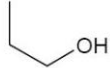
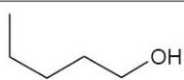
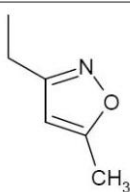
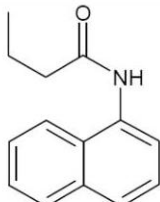
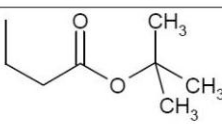
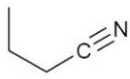
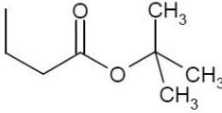
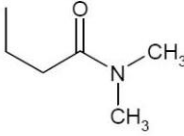
10

20

30

40

【表 5】

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	H	H	
-SO ₂ CH ₃	CN	H	
-SO ₂ CH ₃	CN	H	

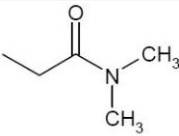
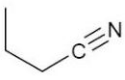
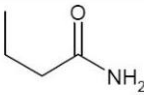
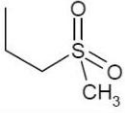
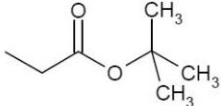
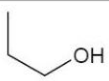
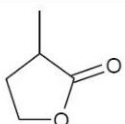
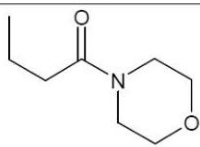
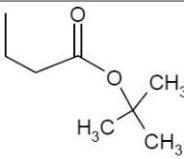
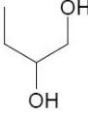
10

20

30

40

【表 6】

R^3	R^4	R^a	R^b
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	CN	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
F	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	Cl	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	F	H	

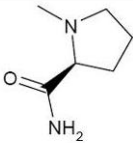
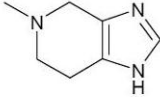
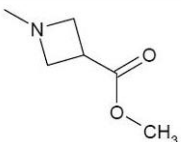
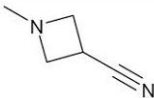
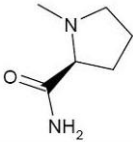
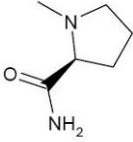
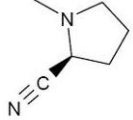
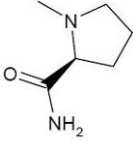
10

20

30

【表 7】

表 2

R^3	R^4	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	F	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	F	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	F	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	F	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$		

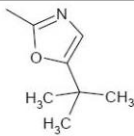
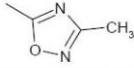
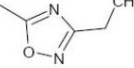
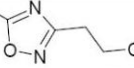
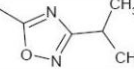
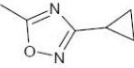
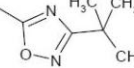
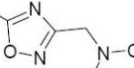
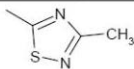
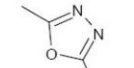
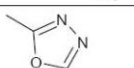
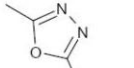
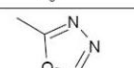
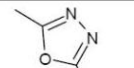
10

20

30

【表 8】

表 3

R^3	R^4	R^a	R^b は $-C_2H_4-Het$ であり、ここで Het は次のものである
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	

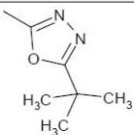
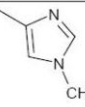
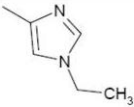
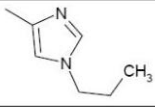
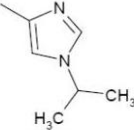
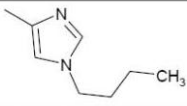
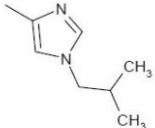
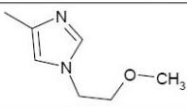
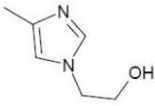
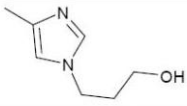
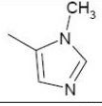
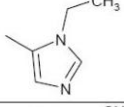
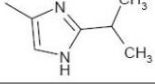
10

20

30

40

【表 9】

R^3	R^4	R^a	R^b は $-C_2H_4-Het$ であり、ここで Het は次のものである
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	

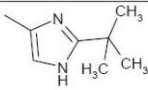
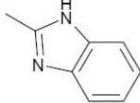
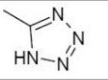
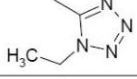
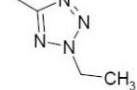
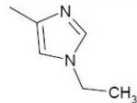
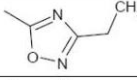
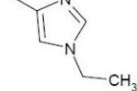
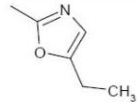
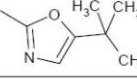
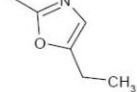
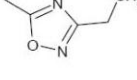
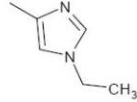
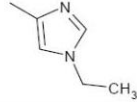
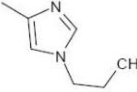
10

20

30

40

【表 10】

R^3	R^4	R^a	R^b は $-C_2H_4-Het$ であり、ここで Het は次のものである
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	F	H	
$-SO_2CH_3$	$-CF_3$	H	
$-SO_2CH_3$	Cl	H	
$-SO_2CH_3$	Cl	H	
$-SO_2CH_3$	$-CN$	H	
$-SO_2CH_3$	$-CN$	H	
$-SO_2CH_3$		H	
$-SO_2CH_3$		H	
$-SO_2CH_3$		H	
$-SO_2CH_3$	$-CN$	H	
$-SO_2CH_3$	H	H	

10

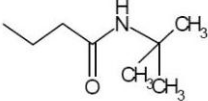
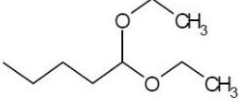
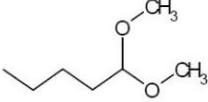
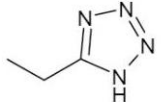
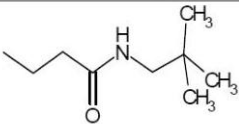
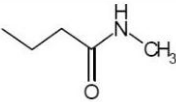
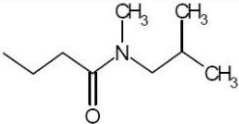
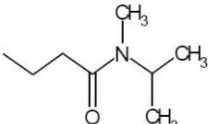
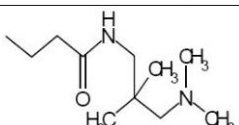
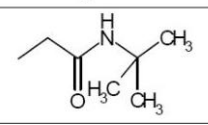
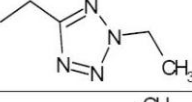
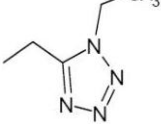
20

30

40

【表 1 1】

表 4

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	

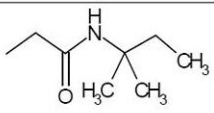
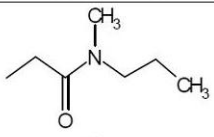
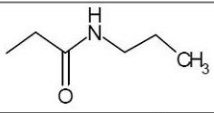
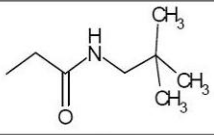
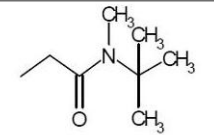
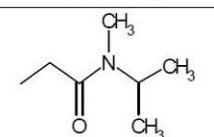
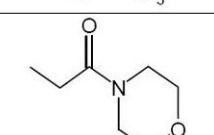
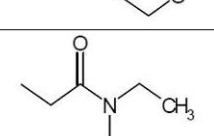
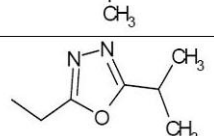
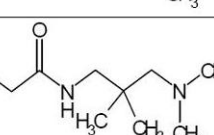
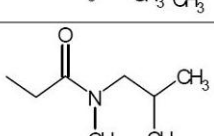
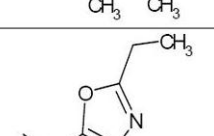
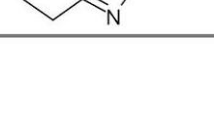
10

20

30

40

【表 1 2】

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	

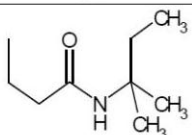
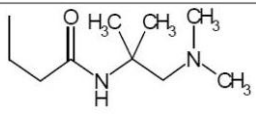
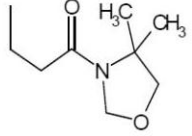
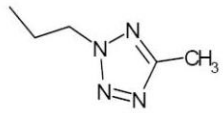
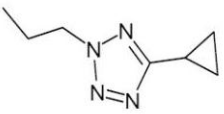
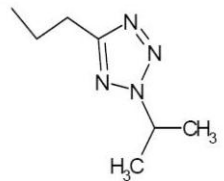
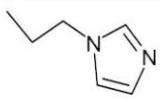
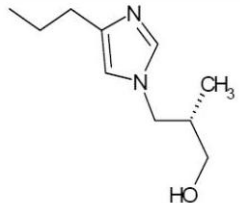
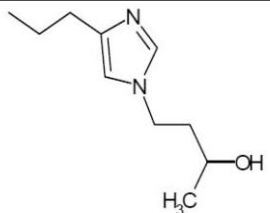
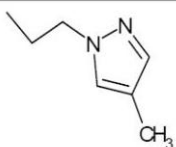
10

20

30

40

【表 1 3】

R ³	R ⁴	R ^a	R ^b
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	
-SO ₂ CH ₃	F	H	

10

20

30

40

の化合物。

【請求項 2】

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール

50

- 2 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - エチル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (3 - メトキシ - プロピル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (2 - メチルスルファニル - エチル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール 10
- 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチル] - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - ウレア ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ; 20
- { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - ウレイド } - 酢酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ
- 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- (S) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル
- チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール 30
- 2 - イル] - 3 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (2 - プロボキシ - エチル) - ウレア ;
- 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N, N - ジメチル - アセトアミド ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N, N - ジメチル - プロピオンアミド ;
- N - エチル - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 -
- メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア 40
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン - アミド ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
- ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - 2 - メチル - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル
- ;
- 1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
- チアゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジン - 2 - イル - メチル - ウレア ;
- N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリ
- フルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピ 50

オン - アミド ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イル - メチル - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - エチル) - ウレア ;

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - 3 - トリフルオロ
メチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - (4 - ヒドロキシ - ブチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメ
チル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - メトキシ - プロピル) - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] -
ウレア ;

1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオ
ロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリ - フルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル
- チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - メチルスルファニル - プロピル) - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ウレア
;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチル] - ウ
レア ;

1 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチル] - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3
- トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - ウレア
;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウ
レア ;

3 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) - 4 -
メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル
;

1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチ
ル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - (2 - シアノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル
- フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル -
チアゾール - 2 - イル] - 3 - (8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 -
イル) - ウレア ;

N - (4 - { 3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) -
4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - ブチル) - アセトアミド ;

(R) - 2 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) -
4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸メチルエステル ;

(S) - 2 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) -
4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸メチルエステル ;

{ 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル
- チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - 酢酸 t e r t - ブチルエステル ;

10

20

30

40

50

- 1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - ウレア ;
- (S) - 2 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - プロピオンアミド ;
- (S) - 2 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸エチルエステル ;
- (S) - 2 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸メチルエステル ;
- 1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア ;
- { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - 酢酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 1 - (4 - ヒドロキシ - ブチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ウレア ;
- 3 - { 3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 3 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - (2 - シアノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N , N - ジメチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;
- 1 - (2 - シアノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 3 - { 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド ;
- 1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - ウレア ;
- { 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - 酢酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ウレア ;
- 1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア ;
- 3 - { 3 - [5 - (3 - クロロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル -

- ル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - {[5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド} ;
- 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ[4, 5 - c] - ピリジン - 5 - カルボン酸[5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - アゼチジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ;
- 3 - シアノ - アゼチジン - 1 - カルボン酸[5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド ; 10
- ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - {[5 - (4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド} ;
- 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチル - ウレア ;
- 2 - シアノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸[5 - (4 - メタン - スルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド ;
- (S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - {[5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド} 1 - [2 - (5 - tert - ブチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ; 20
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア ;
- 1 - [2 - (3 - エチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 1 - [2 - (3 - エチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ; 30
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア ;
- 1 - [2 - (3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 1 - [2 - (3 - tert - ブチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
- 1 - [2 - (3 - ジメチルアミノメチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ; 40
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア ;
- 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア ;
- 1 - [2 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ; 50

ル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - イソプロピル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [2 - (5 - シクロプロピル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [2 - (5 - シクロ - ブチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [2 - (5 - t e r t - ブチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [2 - (1 - ブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [2 - (3 - エチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル]

10

20

30

40

50

- ウレア ;

1 - [2 - (2 - t e r t - ブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [2 - (1 H - ベンゾ - イミダゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

10

1 - [2 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - エチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア ;

20

1 - [5 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア ;

1 - [2 - (5 - t e r t - ブチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

30

1 - [2 - (3 - エチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ; および

40

1 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア

から成る群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

1 - (4 , 4 - ジエトキシ - ブチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - (4 , 4 - ジメトキシ - ブチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ウレア ;

50

N - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホ
 ニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド
 ;
 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
 ザール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - プロピオンアミド ;
 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
 ザール - 2 - イル] - ウレイド } - N - イソブチル - N - メチル - プロピオンアミド ;
 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
 ザール - 2 - イル] - ウレイド } - N - イソプロピル - N - メチル - プロピオンアミド ;
 N - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド
 } - プロピオンアミド ;
 N - tert - ブチル - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニ
 ル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - アセトアミド ;
 1 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
 1 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
 N - (1, 1 - ジメチル - プロピル) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スル
 ホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - アセトアミド ;
 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
 ザール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - N - プロピル - アセトアミド ;
 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
 ザール - 2 - イル] - ウレイド } - N - プロピル - アセトアミド ;
 N - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホ
 ニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - アセトアミド ;
 N - tert - ブチル - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニ
 ル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - アセトアミド ;
 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チア
 ザール - 2 - イル] - ウレイド } - N - イソプロピル - N - メチル - アセトアミド ;
 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
 - 2 - イル] - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - ウレア ;
 N - エチル - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 -
 メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - アセトアミド ;
 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
 - 2 - イル] - 3 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルメチル)
 - ウレア ;
 N - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド
 } - アセトアミド ;
 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チ
 アゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - イソブチル - N - メチル - アセトアミド ;
 1 - (5 - エチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フル
 オロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア
 ;
 N - (1, 1 - ジメチル - プロピル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホ
 ニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド
 ;
 N - (2 - ジメチルアミノ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ
 - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド }

10

20

30

40

50

- プロピオンアミド；

1 - [3 - (4 , 4 - ジメチル - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - 3
- [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール -
2 - イル] - ウレア；

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア；

1 - [2 - (5 - シクロプロピル - テトラゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フ
ルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレ
ア；

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル]
- ウレア；

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - ウレア；

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H -
イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - ウレア；

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
- 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イ
ル] - エチル } - ウレア；および

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾー
ル - 2 - イル] - 3 - [2 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - エチル] - ウレア
から成る群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

1 - [2 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フ
ルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレ
アである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性医薬物質と組み合わせて用いる
ための、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

活性成分として請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物を、所望により薬学的に許容
される希釈剤または担体と共に含む、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼの活性化
が介在する疾患の処置剤。

【請求項 7】

炎症性またはアレルギー性状態の処置に使用するための、請求項 6 に記載の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

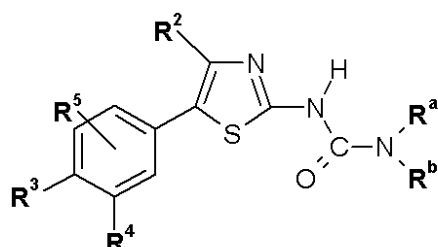
【0001】

本発明は、有機化合物、それらの製造法およびそれらの医薬としての使用に関する。

【0002】

第一の局面において、本発明は、遊離形または塩形の、式 I

【化 1】



I

10

20

30

40

50

〔式中、

R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はピリジルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 はフルオロまたは $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はヒドロキシもしくはニトリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は水素または $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はニトリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 はフルオロであり、そして R^4 は R^7 であるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 はフルオロであり、そして R^4 は R^7 であるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $-O-C_1-C_8$ - アルキル $-OH$ で置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 はフルオロまたは $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $-CH(CH_3)-CH_2-OH$ であり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 はフルオロであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているピロリジニルにより置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているオキサゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 はニトリルまたはイミダゾリルであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 はフルオロであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b はベンゾイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 はフルオロであるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているイソオキサゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は R^7 であるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているピロリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は R^7 であるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているピラゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は R^7 であるか、

【0003】

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O$ - プチル、 $-CO$ - ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノ、 $-CO-NH_2$ 、 $-NH-CO-C_1 - C_8$ - アルキル、 $-SO_2-C_1 - C_8$ - アルキル、 $-CO-NH-R^c$ (ここで、 R^c はナフチルである)、もしくは所望によりジ($C_1 - C_8$ - アルキル) - アミノで置換されている $-CO-NH-C_1 - C_8$ - アルキルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は R^7 であるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $-CH(CH_3)-CO-NH-C_1 - C_8$ - アルキルもしくは $-CH(CH_3)-CO-O-C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 は R^6 であり、そして R^4 は R^7 であるか、

または R^a は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^b は $-CH(OH)-CH_2-O$

10

20

30

40

50

Hで置換されているC₁ - C₈ - アルキルであり、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bはC₁ - C₈ - アルコキシもしくは - S - C₁ - C₈ - アルキルで置換されているC₁ - C₈ - アルキルであり、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bは酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環で置換されているC₁ - C₈ - アルキルであって、その環はオキソで置換されており、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bは酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される3個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環で置換されているC₁ - C₈ - アルキルであって、その環は、所望によりC₁ - C₈ - アルキル、- C₁ - C₈ - アルキル - ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノもしくはC₃ - C₈ - シクロアルキルで置換されており、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bはC₃ - C₈ - アルキルで置換されているオキサゾリルで置換されているC₁ - C₈ - アルキルであり、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bは所望によりヒドロキシもしくはC₁ - C₈ - アルコキシで置換されているC₁ - C₈ - アルキルで置換されているイミダゾリルで置換されているC₁ - C₈ - アルキルであり、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

【0004】

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bは - CO - Hetで置換されているC₁ - C₈ - アルキルであり、ここでHetは酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される2個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環であって、その環は、所望によりC₁ - C₈ - アルキルで置換されており、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bは酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環であって、その環はオキソで置換されており、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aは水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、R^bは所望によりC₁ - C₈ - アルキルで置換されているアザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル環であり、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aおよびR^bは、一体となって、C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルもしくはニトリルで置換されているアゼチジン環を形成し、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aおよびR^bは、一体となって、- CO - NH₂もしくはニトリルで置換されているピロリジン環を形成し、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であるか、

またはR^aおよびR^bは、一体となって、イミダゾ - ピリジン環を形成し、R³はR⁶であり、そしてR⁴はR⁷であり；

【0005】

R²はC₁ - C₄ - アルキルまたはハロゲンであり；

R⁵は水素、ハロゲンまたはC₁ - C₈ - アルキルであり；

R⁶はハロ、- SO₂ - CH₃、- SO₂ - CF₃、カルボキシ、- CO - NH₂、- CO - ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、または酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環であって、その環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、C₃ - C₈ - シクロアルキル、C₁ - C₈ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボ

10

20

30

40

50

ニルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルコキシ、または所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノもしくはジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノで置換されており；

R^7 は水素、ハロ、 $-SO_2 - CH_3$ 、ニトリル、 $C_1 - C_8$ - ハロアルキル、イミダゾリル、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $-NR^8 R^9$ または $-SO_2 - NR^8 R^9$ であり；そして R^8 および R^9 は、独立して水素、アミノ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノ、または所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであるか、

または R^8 および R^9 は、一体となって、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - から 10 - 員ヘテロ環式環を形成し、その環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルコキシ、または所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノで置換されている。]

の化合物を提供する。

【0006】

本明細書で使用する用語は、下記の意味を有する：

本明細書で使用する“置換”なる用語は、言及されている基が、その 1 箇所またはそれ以上の位置で、その前に列記したラジカル of いずれか 1 個またはいずれかの組み合わせにより置換されていることを意味する。

【0007】

本明細書で使用する“所望により置換されている”なる用語は、言及されている基が、その 1 箇所またはそれ以上の位置で、その前に列記したラジカル of いずれか 1 個またはいずれかの組み合わせにより置換され得ることを意味する。

【0008】

“ハロゲン”または“ハロ”なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。好ましくはハロゲンまたはハロはフッ素または塩素である。

【0009】

“ $C_1 - C_8$ - アルキル”は、直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_8$ - アルキルを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルは $C_1 - C_4$ - アルキルである。

【0010】

“ $C_1 - C_8$ - アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_8$ - アルコキシを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルコキシは $C_1 - C_4$ - アルコキシである。

【0011】

“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキル”は、3 個から 8 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルのような単環式基(これらのいずれも、1 個またはそれ以上、通常 1 個または 2 個の、 $C_1 - C_4$ - アルキル基で置換されていてよい)、またはビシクロヘプチルまたはビシクロオクチルのような二環式基を意味する。好ましくは、“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキル”は、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキル、とりわけシクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0012】

“ $C_1 - C_8$ - ハロアルキル”は、1 個またはそれ以上の前記で定義のハロゲン原子で置換されている、前記で定義の $C_1 - C_8$ - アルキルを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - ハロアルキルは、1 個、2 個または 3 個のフッ素または塩素原子で置換されている $C_1 - C_4$ - アルキル、とりわけ $-CF_3$ である。

【0013】

本明細書で使用する“アミノカルボニル”は、窒素原子を介してカルボニル基結合しているアミノを意味する。

【 0 0 1 4 】

“ $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル ” および “ $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニル ” は、炭素原子によりカルボニル基に結合している前記で定義の $C_1 - C_8$ - アルキルおよび $C_1 - C_8$ - アルコキシを各々意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニルは、各々 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルである。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用する “ $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ ” および “ ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノ ” は、1個または2個(同一または異なり得る)の前記で定義の $C_1 - C_8$ - アルキル基で置換されたアミノを各々意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノは、各々 $C_1 - C_4$ - アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノである。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用する “ 窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を含む5 - または6 - 員ヘテロ環式環 ” は、例えば、フラン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソトリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、イソチアジアゾール、オキサジアゾール、ビリジン、オキサゾール、イソキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピペラジン、モルホリノ、トリアジン、オキサジンまたはチアゾールであり得る。好ましいヘテロ環式環は、ピペラジン、モルホリノ、イミダゾール、イソトリアゾール、ピラゾール、ビリジン、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾールおよびアゼチジンを含む。5 - または6 - 員ヘテロ環式環は、非置換であっても置換されていてもよい。好ましい置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルコキシ、および所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシまたはジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノを含む。とりわけ好ましい置換基は、ハロ、オキソ、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキル、および所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノを含む。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用する “ 酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - から10 - 員ヘテロ環式環 ” なる用語は、例えばである。好ましい5 - から10 - 員ヘテロ環式環は、モルホリノ、ピペラジニルおよびイミダゾリルを含む。5 - から10 - 員ヘテロ環式環は、非置換であっても置換されていてもよい。好ましい置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルコキシ、または所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノを含む。とりわけ好ましい置換基は、 $C_1 - C_4$ - アルキルを含む。

【 0 0 1 8 】

本明細書および特許請求の範囲を通して、文章から他のことが明白でない限り、“ 含む ” または “ 含み ” もしくは “ 包含する ” などのその変形は、記載の整数または工程もしくは整数または工程の群を含むことを意図するが、他の全ての整数または工程もしくは整数または工程の群を除外するものではないことは理解されるであろう。

【 0 0 1 9 】

好ましい本発明の化合物は、
 R^a が水素であり、 R^b がビリジルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロまたは $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、
 または R^a が水素であり、 R^b がヒドロキシもしくはニトリルで置換されている $C_1 - C$

10

20

30

40

50

R^8 - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が水素または $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b がニトリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 がフルオロであり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b がヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 がフルオロであり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b がジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-O-C_1-C_8$ - アルキル $-OH$ で置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロまたは $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CH(CH_3)-CH_2-OH$ であり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているピロリジニルにより置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が $C_1 - C_8$ - ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているオキサゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がニトリルまたはイミダゾリルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b がイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロであるか、

または R^a が水素であり、 R^b がベンゾイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているイソオキサゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているピロリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているピラゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O$ - ブチル、 $-CO$ - ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノ、 $-CO-NH_2$ 、 $-NH-CO-C_1-C_8$ - アルキル、 $-SO_2-C_1-C_8$ - アルキル、 $-CO-NH-R^c$ (ここで、 R^c はナフチルである)、もしくは所望によりジ($C_1 - C_8$ - アルキル) - アミノで置換されている $-CO-NH-C_1-C_8$ - アルキルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CH(CH_3)-CO-NH-C_1-C_8$ - アルキルまたは $-CH(CH_3)-CO-O-C_1-C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CH(OH)-CH_2-OH$ で置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_1 - C_8$ - アルコキシもしくは $-S-C_1-C_8$ - アルキルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

【0020】

または R^a が水素であり、 R^b が酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環で置換されているC

10

20

30

40

50

$C_1 - C_8$ - アルキルであって、その環はオキソで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される3個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環で置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであって、その環は、所望により $C_1 - C_8$ - アルキル、 $-C_1 - C_8$ - アルキル - ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノ、または $C_3 - C_8$ - シクロアルキルで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $C_3 - C_8$ - アルキルで置換されているオキサゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

10

または R^a が水素であり、 R^b が所望によりヒドロキシもしくは $C_1 - C_8$ - アルコキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CO-Het$ で置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、ここで Het は酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される2個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環であって、その環は、所望により $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環式環であって、その環はオキソで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

20

または R^a が水素であり、 R^b がアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル環所望により置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a および R^b は、一体となって、 $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニルもしくはニトリルで置換されているアゼチジン環を形成し、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a および R^b は、一体となって、 $-CO-NH_2$ もしくはニトリルで置換されているピロリジン環を形成し、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a および R^b は、一体となって、イミダゾ - ピリジン環を形成し、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であり、

30

R^2 が $C_1 - C_4$ - アルキルまたはハロゲンであり、

R^5 が水素であり、

R^6 がハロまたは $-SO_2-CH_3$ であり、そして

R^7 が水素、ハロ、 $-SO_2-CH_3$ 、ニトリル、 $C_1 - C_8$ - ハロアルキルまたはイミダゾリルである、

遊離形または塩形の、式 I の化合物を含む。

【0021】

とりわけ好ましい本発明の化合物は、

R^a が水素であり、 R^b がピリジルで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロまたは $C_1 - C_4$ - ハロアルキルであるか、

40

または R^a が水素であり、 R^b がヒドロキシもしくはニトリルで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が水素または $C_1 - C_4$ - ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b がニトリルで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 がフルオロであり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b がヒドロキシで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 がフルオロであり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b がジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が $C_1 - C_4$ - ハロアルキルで

50

あるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-O-C_1-C_4-$ アルキル $-OH$ で置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロまたは C_1-C_4- ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CH(CH_3)-CH_2-OH$ であり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_1-C_4- アルキルで置換されているピロリジニルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が C_1-C_4- ハロアルキルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_1-C_4- アルキルで置換されているオキサゾリルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がニトリルまたはイミダゾリルであるか、

または R^a が水素であり、 R^b がイミダゾリルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロであるか、

または R^a が水素であり、 R^b がベンゾイミダゾリルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 がフルオロであるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_1-C_4- アルキルで置換されているイソオキサゾリルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_1-C_4- アルキルで置換されているピロリルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_1-C_4- アルキルで置換されているピラゾリルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O$ - ブチル、 $-CO-$ ジ(C_1-C_4- アルキル)アミノ、 $-CO-NH_2$ 、 $-NH-CO-C_1-C_4-$ アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4-$ アルキル、 $-CO-NH-R^c$ (ここで、 R^c はナフチルである)、もしくは所望によりジ(C_1-C_4- アルキル)アミノで置換されている $-CO-NH-C_1-C_4-$ アルキルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CH(CH_3)-CO-NH-C_1-C_4-$ アルキルまたは $-CH(CH_3)-CO-O-C_1-C_4-$ アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CH(OH)-CH_2-OH$ で置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_1-C_8- アルコキシもしくは $-S-C_1-C_4-$ アルキルで置換されている C_1-C_4- アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環式環で置換されている C_1-C_4- アルキルであって、その環はオキソで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

【0022】

または R^a が水素であり、 R^b が酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 3 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環式環で置換されている C_1-C_4- アルキルであって、その環は、所望により C_1-C_8- アルキル、 $-C_1-C_8-$ アルキル - ジ(C_1-C_4- アルキル) - アミノもしくは C_3-C_5- シクロアルキルで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が C_3-C_5- アルキルで置換されているオキサゾリルで

10

20

30

40

50

置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が所望によりヒドロキシもしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルで置換されているイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が $-CO-Het$ で置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルであって、ここで Het は酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 2 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環式環であって、その環は、所望により $C_1 - C_4$ - アルキルで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

10

または R^a が水素であり、 R^b が酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環式環であって、その環はオキソで置換されており、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a が水素であり、 R^b が所望により $C_1 - C_4$ - アルキルで置換されているアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル環であり、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a および R^b が、一体となって、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルもしくはニトリルで置換されているアゼチジン環を形成し、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

または R^a および R^b は、一体となって、 $-CO-NH_2$ もしくはニトリルで置換されているピロリジン環を形成し、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であるか、

20

または R^a および R^b は、一体となって、イミダゾ-ピリジン環を形成し、 R^3 が R^6 であり、そして R^4 が R^7 であり；

R^2 が $C_1 - C_4$ - アルキルまたはハロゲンであり；

R^5 が水素であり；

R^6 がハロまたは $-SO_2-CH_3$ であり；そして

R^7 が水素、ハロ、 $-SO_2-CH_3$ 、ニトリル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキルまたはイミダゾリルである、

遊離形または塩形の、式 I の化合物を含む。

【0023】

30

式 I により示される多くの化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式 I の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、水素化ハロゲン酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えば脂肪族モノカルボン酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸、脂肪族ヒドロキシ酸、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、ジカルボン酸、例えばマレイン酸またはコハク酸、芳香族性カルボン酸、例えば安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族性ヒドロキシ酸、例えば o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または 3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、およびスルホン酸、例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸のものを含む。これらの塩は、式 I の化合物から、既知の塩形成法により製造できる。

40

【0024】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む式 I の化合物は、塩基、特に当業者に既知のもののような薬学的に許容される塩基と、塩を形成できる；適当なこのような塩は、金属塩、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミンもしくはヘテロ環式塩基、例えばエタノールアミン、ベンジルアミンまたはピリジンとの塩を含む。これらの塩は、式 I の化合物から、既知の塩形成法により製造できる。

【0025】

特に好ましい式 I の化合物は、実施例に後記する。

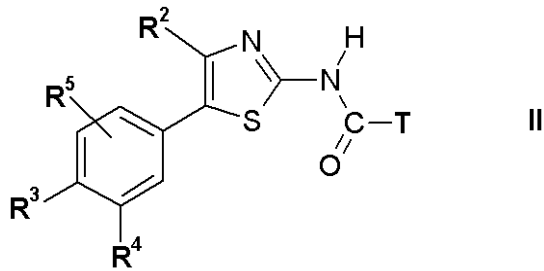
50

【 0 0 2 6 】

第二の局面において、本発明は、遊離形または塩形の、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a および R^b が上記の通りである式 I の化合物の製造法であり：

(i) (A) 式 II

【 化 2 】

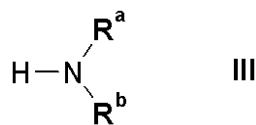


10

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、上記で定義の通りであり、そして T は酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環式環である、〕

の化合物と、式 III

【 化 3 】



20

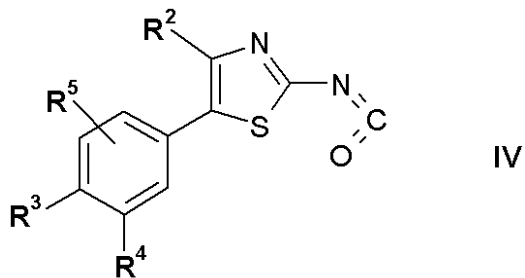
〔式中、 R^a および R^b は上記で定義の通りである。〕

の化合物を反応させ；

【 0 0 2 7 】

(B) 式 IV

【 化 4 】



30

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義の通りである。〕

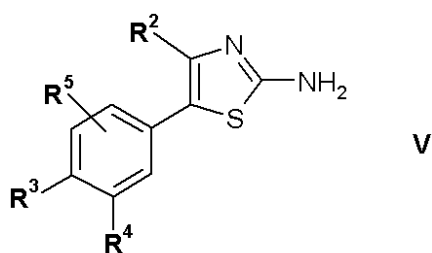
の化合物と、式 III〔式中、 R^a および R^b は上記で定義の通りである。〕を反応させ；

【 0 0 2 8 】

(C) R^a が水素であり、そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^b が上記で定義の通りである、式 I の化合物の製造のために、式 V

40

【 化 5 】

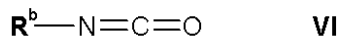


〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、式 VI

50

【化 6】



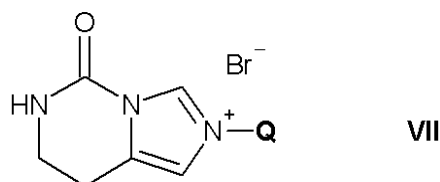
〔式中、 R^b は上記で定義の通りである。〕
 の化合物を反応させるか；または

【0029】

(D) R^a が水素であり、 R^b が所望によりヒドロキシもしくは $C_1 - C_8$ - アルコキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルで置換されているイミダゾリルで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである、式 I の化合物の製造のために、式 V〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義の通りである。〕の化合物と、式 VII

10

【化 7】



VII

〔式中、Q は所望によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_1 - C_8$ - アルコキシである。〕

20

の化合物を反応させ；そして

(ii) 得られた、遊離形または塩形の式 I の化合物を回収する工程を含む、方法を提供する。

【0030】

方法(A)は、カルボニルジ - ヘテロ環式中間体(例えば T がイミダゾールであるとき、アシルイミダゾリド)と、アミンを反応させてウレアを形成させるための既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。反応は、有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)またはジオキサン中、塩基、例えばトリエチルアミンまたは水素化ナトリウムの存在下または非存在下で行い得る。反応温度は約 10 から約 100 であってよいが、簡便には室温である。

30

【0031】

方法(B)は、イソシアネートとアミンの反応について既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。反応は、有機溶媒、例えばジオキサンまたは DMF 中に行い得る。反応温度は高温、例えば 50 から 100 であってよいが、好ましくは約 80 である。

【0032】

方法(C)は、イソシアネートとアミンの反応について既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。反応は有機溶媒、例えばジオキサンまたは DMF 中に行い得る。反応温度は高温、例えば 50 から 100 であってよいが、好ましくは約 80 である。

40

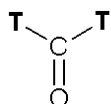
【0033】

方法(D)は、2 - アルキル - 5 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1,5-c]ピリミジン - 2 - イウム化合物と 2 - アミノ - 5 - フェニル - チアゾールの反応について既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。反応は、有機溶媒、例えば DMF 中、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行い得る。反応温度は 100 - 170 であってよいが、簡便には約 120 である。

【0034】

式 II または式 IV の化合物は、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式 V の化合物と、式 VIII

【化 8】



VIII

〔式中、各 T は、同一または異なってよく、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個またはそれ以上の環ヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環式環である。〕を、既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。式VIIIの化合物は、好ましくは 1, 1' - カルボニルジイミダゾール(CDI)である。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)中で行い得る。反応温度は 20 から溶媒の還流温度までであり得るが、簡便には約 40 である。

10

【0035】

式IVの化合物はまた、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Vの化合物と、ホスゲンと、既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

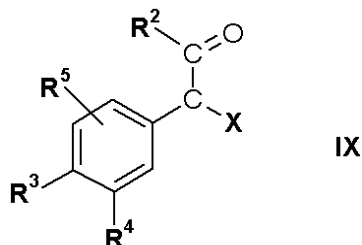
【0036】

式IIIの化合物は、市販されているか、または既知の方法により、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【0037】

式Vの化合物は、式IX

【化 9】



IX

20

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記で定義の通りであり、そして X はハロゲンである。〕

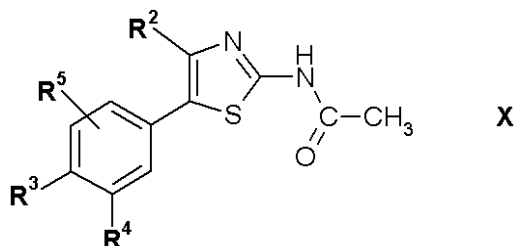
の化合物とチオウレアを反応させることにより、またはそれに準じて、アミノチアゾールを製造するための既知の方法を使用して製造できる。例えば下記実施例に記載の通り、または、欧州特許明細書EP 1 170 82 Aに記載の通りである。反応は、有機溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール中に行い得る。反応温度は室温から溶媒の還流温度までであり得るが、簡便には約 50 から約 70 である。

30

【0038】

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Vの化合物は、式X

【化 10】



X

40

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義の通りである。〕

の化合物を、水性水酸化ナトリウムまたは塩酸溶液を使用して、50 から溶媒の還流温度までの温度で加水分解させることにより製造できる。共溶媒、好ましくはエタノールを、出発物質の溶解性を上げるために添加し得る。

【0039】

式VIの化合物は、市販されているか、または既知の方法により、またはそれに準じて、

50

例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【 0 0 4 0 】

式VIIの化合物は、既知の方法により、例えばR. JainおよびL.A. Cohen, Tetrahedron (1996), 52, p5363-5370に記載の通りに製造できる。

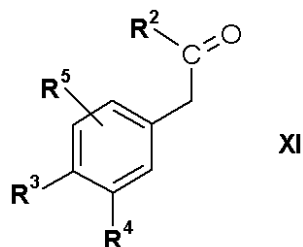
【 0 0 4 1 】

式VIIIの化合物は、市販されているか、または既知の方法により、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【 0 0 4 2 】

式IXの化合物は、市販されているか、または式XI

【 化 1 1 】



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義の通りである。〕

の化合物を、ハロゲン化剤、例えば臭素と反応させて、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【 0 0 4 3 】

R^3 が $-SO_2CH_3$ であり、 R^4 が NR^8R^9 であり、そして R^2 および R^5 が上記で定義の通りである式Xの化合物は、 R^3 が $-SO_2CH_3$ であり、 R^4 がハロゲン、好ましくはフッ素であり、そして R^2 および R^5 が上記で定義の通りである式IXの化合物から、アリールハライド(電子求引基に対してオルト)と1級または2級アミンの反応の既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。反応はそのまままたは有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド中で行い得る。反応温度は100 から 170 であり得るが、簡便には約120 から 140 である。

【 0 0 4 4 】

R^3 が $-SO_2CH_3$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Xの化合物は、 R^3 が $-SO_2Cl$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Xの化合物から、スルホニルハライドをスルホンに変換するためのR. W. Brown, J. Org. Chem., (1991), 56, 4974において既知の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。該方法は、アルカリ金属亜硫酸塩、例えばナトリウム亜硫酸塩、およびアルカリ金属重炭酸塩、例えば重炭酸ナトリウムの水溶液を、20 から 100 の温度で、しかし簡便には約75 の温度で使用して行い得る。プロモ酢酸との反応は、50 から 150 の温度で行い得るが、簡便には約100 である。アルキルハライド、例えばヨードメタンをプロモ酢酸の代わりに使用し得る。

【 0 0 4 5 】

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Xの化合物は、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式IXの化合物から、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Vの化合物の製造についての記載に準じて、N-アセチルチオウレアをチオウレアの代わりに使用して製造し得る。

【 0 0 4 6 】

R^3 が $-SO_2Cl$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Xの化合物は、 R^3 が $-NH_2$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式Xの化合物を、亜硝酸と反応させてジアゾ化合物を得て、それを次いで、例えばE. E. Gilbert, Synthesis (1969), 1-10に記載の方法により、二酸化硫黄と塩化銅の存在下反応させ、対応するスルホニルクロライドを得ることにより製造し得る。

【 0 0 4 7 】

R^3 が $-NH_2$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式 X の化合物を、 R^3 が $-NO_2$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式 X の化合物を、芳香族性ニトロ化合物からアニリンへの還元について既知の方法を使用した、例えば有機溶媒、例えば酢酸エチル中、遷移金属触媒、好ましくはパラジウム/炭素を使用した、水素の雰囲気下の触媒的水素化により還元することにより製造し得る。

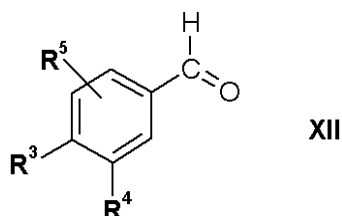
【0048】

R^3 が $-NO_2$ であり、そして R^2 、 R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式 X の化合物は、既知の方法により、例えば J. Liebscher, E. Mitzner, Synthesis, (1985), 4, 414-417 に記載のように製造し得る。

【0049】

式 XI の化合物は市販されているか、または式 XII

【化 12】



〔式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記で定義の通りである。〕

の化合物から、R.V. Heinzelman, Org. Synth. (1963), IV, 573 に記載の方法を使用して、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【0050】

R^3 がハロゲンであり、 R^4 が $-SO_2CH_3$ および R^2 および R^5 が上記で定義の通りである式 XI は、 R^3 がハロゲンであり、 R^4 が水素および R^2 および R^5 が上記で定義の通りである式 XI の化合物から、標準法を使用して、スルホニルハライドをスルホンに変換するための R. W. Brown, J. Org. Chem., (1991), 56, 4974 において既知の方法を使用して、例えばクロロスルホン酸での処理、続く亜硫酸ナトリウムでの還元により、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。還元は、アルカリ金属亜硫酸塩、例えばナトリウム亜硫酸塩、およびアルカリ金属重炭酸塩、例えば重炭酸ナトリウムの水溶液中、20 から 100 の温度であり得るが、簡便には約 75 の温度で行い、続いてヨウ化メチルでアルキル化し得る。

【0051】

式 XII の化合物は、市販されているか、または既知の方法により、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【0052】

R^3 が $-SO_2CH_3$ であり、そして R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式 XII の化合物を、 R^3 がハロゲンであり、そして R^4 および R^5 が上記で定義の通りである式 XII の化合物から、例えば A. Ulman および E. Urankar in J. Org. Chem., (1989), 54, p 4691-4692 に記載の方法により、またはそれに準じて、例えば、実施例に下記の通りに製造し得る。

【0053】

遊離塩基形の式 I の化合物は慣用法で塩形に変換でき、逆もそうである。遊離形または塩形の化合物は、水和物の形で得ることができ、または結晶化に使用した溶媒を含み得る。式 I の化合物は、反応混合物から回収し、慣用法で精製できる。異性体、例えばエナンチオマーが、慣用法で、例えば分別結晶または相応して不斉に置換された、例えば光学活性の出発物質からの不斉合成により得ることができる。

【0054】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩(以後、本発明の薬剤と代替的に呼ぶ)は、医薬として有用である。特に、それらはホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P i 3 キナーゼ) 酵素、とりわけリン酸化シグナル伝達産物の産生を担うガンマ異性体

10

20

30

40

50

(p 1 1 0 y)の阻害を示す。式 I の化合物の阻害特性は、下記試験法により証明し得る：
【 0 0 5 5 】

G S T に融合させた P I 3 K y の異なるフラグメントを発現するバキュロウイルスが、Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klingner, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid-and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase g: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. Biochem. J., 324:489. ヒト P I 3 K y の残基 3 8 - 1 1 0 2 を移入ベクター p A c G 2 T (Pharmingen) の B a m H 1 および E c o R 1 部位にサブクローン化し、P I 3 K y の最初の 3 7 残基を欠く G S T - P I 3 K y を作成する。組み換えタンパク質を発現させるために、S f 9 (Spodoptera frugiperda 9) 昆虫細胞を、日常的に 3×10^5 から 3×10^6 細胞/ml の密度に、血清含有 T N M F H 培地 (Sigma) 中に維持する。S f 9 細胞を、 2×10^6 の密度で、ヒト G S T - P I 3 K y $\Delta 3 4$ バキュロウイルスに、1 の感染多重度 (m.o.i.) で 7 2 時間感染させる。感染細胞を、1 4 0 0 g で 4 分、4 での遠心により回収し、細胞ペレットを - 8 0 で凍結させる。S f 9 および S f 2 1 細胞の両方とも等しく良好に働く。S f 9 細胞 (1×10^9) を 1 0 0 ml 冷 (4) 融解緩衝液 (5 0 mM T r i s - H C l p H 7.5、1 % T r i t o n X - 1 0 0、1 5 0 mM N a C l、1 mM

N a F、2 mM D T T およびプロテアーゼ阻害剤) に再懸濁する。細胞を、氷上で 3 0 分インキュベートし、次いで 1 5 0 0 0 g で 2 0 分、4 で遠心させる。サンプル上清の精製を、4 で、グルタチオンに結合した SEPHAROSETM アガロースゲルビーズ (Amersham Pharmacia Biotech から) を使用したアフィニティークロマトグラフィーにより行う。細胞融解物 / G S T 樹脂比率 5 0 : 1 を使用する。G S T 樹脂を、最初に予め濯いでエタノール防腐剤を除去し、次いで融解緩衝液で平衡化する。細胞融解物 (上清) を添加し (通常、5 0 ml 試験管中、1 ml G S T 樹脂に 5 0 ml 融解物)、ミキサー中、4 で 2 - 3 時間穏やかに攪拌する。非結合流出物 (flow through) を、DENLEYTM 遠心器を使用した 1 0 0 0 g で 5 分、4 の遠心により回収する。非結合物質を含む 1 ml G S T 樹脂を続く線上下および溶出工程のために 1 5 ml FALCONTM 遠心管に移す。第一に、3 サイクルの洗浄 (穏やかな倒置による混合) を、1 5 ml 氷冷洗浄緩衝液 A (5 0 mM T r i s - H C l p H 7.5、1 % T r i t o n X - 1 0 0、2 mM D T T) と、各間の 1 0 0 0 g で 5 分、4 での遠心を行う。最後の 1 回の洗浄を、洗浄緩衝液 B (5 0 mM T r i s - H C l p H 7.5、2 mM D T T) で行い、1 0 0 0 g で 5 分、4 で遠心する。洗浄した G S T 樹脂を、最後に 4 サイクルの 1 ml 氷冷溶出緩衝液 (5 0 mM T r i s - H C l p H 7.5、1 0 mM 還元グルタチオン、2 mM D T T、1 5 0 mM N a C l、1 mM N a F、5 0 % エチレングリコールおよびプロテアーゼ阻害剤) と、各間の 1 0 0 0 g で 5 分、4 の遠心により溶出する。サンプルを等分し、- 2 0 で著状する。

【 0 0 5 6 】

インビトロキナーゼアッセイは確立されており、それは、アデノシン三リン酸からホスファチジルイノシトールへの末端リン酸機の移動を測定する。キナーゼ反応を、白色 9 6 ウェルマイクロプレートで、シンチレーション近接アッセイとして行う。各ウェルは、1 0 μ l 試験化合物の 5 % ジメチルスルホキシドと、2 0 μ l アッセイ混合物 (4 0 mM T r i s、2 0 0 mM N a C l、2 mM エチレングリコール - アミノエチル - テトラ酢酸 (E G T A)、1 5 μ g / ml ホスファチジルイノシトール、1 2.5 μ M アデノシン三リン酸 (A T P)、2 5 mM M g C l ₂、0.1 μ C i [^{3 3} P] A T P) を含む。反応を、2 0 μ l の酵素混合物 (4 0 mM T r i s、2 0 0 mM N a C l、2 mM G S T - p 1 1 0 y 含有 E G T A) の添加により開始させる。プレートを、室温で 6 0 分インキュベートし、反応を 1 5 0 μ l の W G A - ビーズ停止溶液 (4 0 mM T r i s、2 0 0 mM N a C l、2 mM E G T A、1.3 mM エチレンジアミンテトラ酢酸 (E D T A)、2.6 μ M A T P および 0.5 mg の小麦胚芽アグルチニン - S P A ビーズ (Amersham Biosciences)) を各ウェルに添加することにより停止させる。プレートを密封し、室温で 6 0 分インキュベートし、1 2 0 0 rpm で遠心し、次いでシンチレーションカウンターを使用して 1 分計数する。総活性を、1 0 μ l の 5 % ジメチルスルホキシド (D M S O) の添加により測定し、

非特異的活性を、 $10 \mu\text{l}$ 50mM EDTAを試験化合物の代わりに添加することにより測定する。

【0057】

下記の実施例の化合物は、前記アッセイで $0.5 \mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}(\gamma)$ を有するか、または、対応するアッセイにより、 γ 、 α 、 δ または β 異性体に対する選択性が証明される。例えば実施例11、19、29、40、66、75、89、96、98および116の化合物は、各々(0.016 、 3.018 、 0.626)、(0.012 、 0.009 、 0.028)、(0.047 、 0.035 、 0.180)、(0.213 、 2.059 、 2.616)、(0.177 、 0.218 、 0.637)、(0.195 、 0.190 、 $-$)、(0.074 、 0.839 、 3.792)、(0.038 、 0.934 、 2.150)、(0.044 、 1.500 、 0.420)および(0.032 、 0.156 、 0.170)の $\text{IC}_{50}(\gamma, \alpha, \delta) \mu\text{M}$ 値を有し、そして実施例121、124、131、138、145および150の化合物は、各々 0.019 、 0.007 、 0.017 、 0.018 、 0.017 および 0.056 の $\text{IC}_{50}(\gamma) \mu\text{M}$ 値を有する。

【0058】

そのホスファチジルイノシトール3-キナーゼ酵素の阻害の観点から、遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物(以後、代替的に“本発明の薬剤”と呼ぶ)は、P i 3キナーゼ酵素の活性化により介在される状態、特に炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。本発明に従う処置は、対症的または予防的であり得る。

【0059】

従って本発明の薬剤は、例えば、組織傷害、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患進行の減少をもたらすような、炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用である。本発明を適用できる炎症性または閉塞性気道疾患は、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度の喘息、中程度の喘息、重篤な喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息および、細菌またはウイルス感染後に誘発された喘息を、その態様または原因にかかわらず、含む。喘息の処置は、主要な医学的関心事の確立された患者範疇であり、現在、初期喘息患者または早期喘息患者としてしばしば同定されている“喘鳴幼児”と診断されたまたは診断可能な、喘鳴症状を示す、例えば、4歳または5歳より小さい対象の処置を包含すると理解されるべきである。(簡便のために、この特定の喘息状態を、“喘鳴幼児症候群”と呼ぶ。)

【0060】

喘息の処置における予防的効果は、例えば、急性喘息発作または気管支収縮を伴う発作のような症候的発作の頻度または重症度の減少、肺機能の改善または気道過敏性の改善により明らかである。これは、さらに他の対症的治療、すなわち、発作が起きた場合に症候的発作を限定するまたは途中で止めるためのまたはこれを意図した、例えば抗炎症的(例えば、副腎皮質ステロイド)または気管支拡張的治療の必要性の減少により明らかとなり得る。喘息における予防的利点は、特に、“早朝発作(morning dipping)”の傾向のある対象で明らかであり得る。“早朝発作”は喘息患者のかなりの割合に共通し、午前4時から6時の間、すなわち、通常対症的喘息治療の前回の投与から一番遠い時間の喘息の発作により特徴付けられる認識されている喘息の症候群である。

【0061】

本発明を適応できる他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺障害(ALI)、成人/急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、付随する慢性気管支炎または呼吸困難を含む慢性閉塞性肺性(pulmonary)、気道または肺(lung)疾患(COPD、COADまたはCOLD)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に他の吸入薬治療の結果としての気道過敏性の発症を含む。本発明はまた、例えば、急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性、慢性または結核様(phthinoïd)気管支炎を含む、どんなタイプまたは原因であれ気管支炎を含む。さらに、本発明が適応可能な炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、どんなタイプまたは原因であれ、塵肺症(しばしば気道

の閉塞を伴い、慢性または急性であり、しばしば粉塵の繰り返し吸引により起こる、肺の炎症性の、一般に職業的な疾患)を含む。

【0062】

その、特に好酸球活性化の阻害と関連する抗炎症活性を考慮して、本発明の薬剤はまた好酸球関連障害、例えば好酸球増加症、特にそれが気道および/または肺に作用するならば過好酸球増加症を含む気道の好酸球関連障害(例えば肺組織への病的な好酸球性浸潤)、ならびに、例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)感染(熱帯性好酸球症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャージ-ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫に附随するまたはその結果としての好酸球関連障害、および薬剤応答により起こる気道に影響する好酸球関連障害の処置にも有用である。

10

【0063】

本発明の薬剤はまた皮膚の炎症またはアレルギー状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症性またはアレルギー性の処置にも有用である。

【0064】

本発明の薬剤はまた他の疾患または状態、特に炎症性の要素を含む疾患または状態の処置、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む、鼻に影響する疾患、および自己免疫性血液学的障害(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症(scleroderma)、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブソン-ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼病、グレーブス病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(ネフローゼ症候群有りまたは無し、例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化ネフローゼを含む)を含む、自己免疫応答が関与するか、または自己免疫性の要素または病因が関与する炎症疾患の処置に有用である。

20

【0065】

本発明の薬剤で処置し得る他の疾患または状態は、敗血症性ショック、リウマチ性関節炎、骨関節症、増殖性疾患、例えば癌、アテローム性動脈硬化症、移植後の同種移植片拒絶反応、卒中、肥満、再狭窄、糖尿病、例えばI型糖尿病(若年性糖尿病)およびII型糖尿病、下痢性疾患、虚血/再環流傷害、網膜症、例えば糖尿病性レチノパシー網膜症または高圧酸素誘発網膜症、および上昇した眼圧または眼水性体液の分泌により特徴付けられる状態、例えば緑内障を含む。

30

【0066】

本発明の薬剤の、炎症状態を、例えば炎症性気道疾患において阻害する効果は、気道炎症または他の炎症状態の動物モデル、例えばマウスまたはラットモデルで、例えばSzarka et al, J. Immunol. Methods (1997)202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993)148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995)96:2924-2931; およびCernadas et al (1999)Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8により記載のように証明し得る。

40

【0067】

本発明の薬剤は、また、抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤物質のような他の医薬物質と組み合わせて、特に前記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、例えばこのような薬剤の治療活性の増強剤として、または、このような薬剤の必要な投与量または副作用の可能性を減少させる手段として、使用するための併用剤として有用である。本発明の薬剤は、また、固定された医薬組成物として他の薬剤と混合し得るか、または、他の医薬物質と別々に、前、同時または後に投与し得る。従って本発明は、前記の本発明の薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳剤物質の組み合

50

わせを含み、この本発明の薬剤および他の医薬物質は、同じまたは異なる医薬組成物である、組み合わせを含む。

【0068】

適当な抗炎症剤は、ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ベクロメタゾン (beclamethasone) ジプロピオネート、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロン酸モメタゾン、または WO 0 2 / 8 8 1 6 7、WO 0 2 / 1 2 2 6 6、WO 0 2 / 1 0 0 8 7 9、WO 0 2 / 0 0 6 7 9 (とりわけ実施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 および 101 に記載のもの)、WO 0 3 / 0 3 5 6 6 8、WO 0 3 / 0 4 8 1 8 1、WO 0 3 / 0 6 2 2 5 9、WO 0 3 / 0 6 4 4 4 5、WO 0 3 / 0 7 2 5 9 2 に記載のステロイド、
非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えば、WO 0 0 / 0 0 5 3 1、WO 0 2 / 1 0 1 4 3、WO 0 3 / 0 8 2 2 8 0、WO 0 3 / 0 8 2 7 8 7、WO 0 3 / 1 0 4 1 9 5、WO 0 4 / 0 0 5 2 2 9 に記載のもの；LTB4 アンタゴニスト、例えば LY 2 9 3 1 1 1、CGS 0 2 5 0 1 9 C、CP - 1 9 5 5 4 3、SC - 5 3 2 2 8、B I I L 2 8 4、ONO 4 0 5 7、SB 2 0 9 2 4 7 および US 5 4 5 1 7 0 0 に記載のもの；LTD4 アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルカスト；PDE 4 阻
害剤、例えばシロミラスト (Ariflo (登録商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト (Byk Gu
Iden)、V - 1 1 2 9 4 A (Napp)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (Bayer)、SCH - 3 5 1 5 9 1
(Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma)、PD 1 8 9 6 5 9 / PD 1 6
8 7 8 7 (Parke-Davis)、AWD - 1 2 - 2 8 1 (Asta Medica)、CDC - 8 0 1 (Celgene)
)、Se1CID (TM)、CC - 1 0 0 0 4 (Celgene)、VM 5 5 4 / UM 5 6 5 (Vernali
s)、T - 4 4 0 (田辺)、KW - 4 4 9 0 (協和発酵工業)、および WO 9 2 / 1 9 5 9 4、
WO 9 3 / 1 9 7 4 9、WO 9 3 / 1 9 7 5 0、WO 9 3 / 1 9 7 5 1、WO 9 8 / 1 8
7 9 6、WO 9 9 / 1 6 7 6 6、WO 0 1 / 1 3 9 5 3、WO 0 3 / 1 0 4 2 0 4、WO
0 3 / 1 0 4 2 0 5、WO 0 3 / 3 9 5 4 4、WO 0 4 / 0 0 0 8 1 4、WO 0 4 / 0 0
0 8 3 9、WO 0 4 / 0 0 5 2 5 8、WO 0 4 / 0 1 8 4 5 0、WO 0 4 / 0 1 8 4 5 1
、WO 0 4 / 0 1 8 4 5 7、WO 0 4 / 0 1 8 4 6 5、WO 0 4 / 0 1 8 4 3 1、WO 0
4 / 0 1 8 4 4 9、WO 0 4 / 0 1 8 4 5 0、WO 0 4 / 0 1 8 4 5 1、WO 0 4 / 0 1
8 4 5 7、WO 0 4 / 0 1 8 4 6 5、WO 0 4 / 0 1 9 9 4 4、WO 0 4 / 0 1 9 9 4 5
、WO 0 4 / 0 4 5 6 0 7 および WO 0 4 / 0 3 7 8 0 5 に記載のもの；A2a アゴニスト
、例えば EP 4 0 9 5 9 5 A 2、EP 1 0 5 2 2 6 4、EP 1 2 4 1 1 7 6、WO 9 4
/ 1 7 0 9 0、WO 9 6 / 0 2 5 4 3、WO 9 6 / 0 2 5 5 3、WO 9 8 / 2 8 3 1 9、
WO 9 9 / 2 4 4 4 9、WO 9 9 / 2 4 4 5 0、WO 9 9 / 2 4 4 5 1、WO 9 9 / 3 8
8 7 7、WO 9 9 / 4 1 2 6 7、WO 9 9 / 6 7 2 6 3、WO 9 9 / 6 7 2 6 4、WO 9
9 / 6 7 2 6 5、WO 9 9 / 6 7 2 6 6、WO 0 0 / 2 3 4 5 7、WO 0 0 / 7 7 0 1 8
、WO 0 0 / 7 8 7 7 4、WO 0 1 / 2 3 3 9 9、WO 0 1 / 2 7 1 3 0、WO 0 1 / 2
7 1 3 1、WO 0 1 / 6 0 8 3 5、WO 0 1 / 9 4 3 6 8、WO 0 2 / 0 0 6 7 6、WO
0 2 / 2 2 6 3 0、WO 0 2 / 9 6 4 6 2、WO 0 3 / 0 8 6 4 0 8、WO 0 4 / 0 3 9
7 6 2、WO 0 4 / 0 3 9 7 6 6、WO 0 4 / 0 4 5 6 1 8 および WO 0 4 / 0 4 6 0 8
3 に記載のもの；A2b アンタゴニスト、例えば WO 0 2 / 4 2 2 9 8 に記載のもの；お
よび β - 2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えばアルブテロール (サルブタモール)、メ
タプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェノテロール、プロカテロール、お
よびとりわけ、フォルモテロールおよびその薬学的に許容される塩、および WO 0 0 7 5
1 1 4 の式 I の化合物 (遊離形または塩形または溶媒和物形) (その文献は、本明細書に引
用して包含する)、好ましくはその実施例中の化合物、とりわけ式

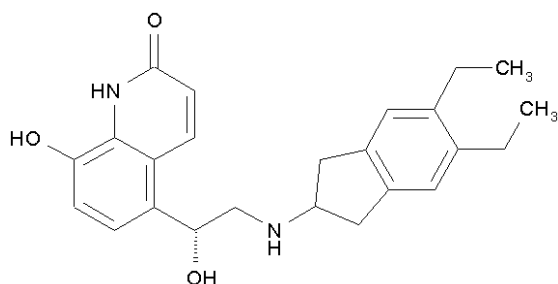
10

20

30

40

【化 13】



の化合物および薬学的に許容されるその塩、ならびにWO 04 / 1 6 6 0 1の式 I の化合物(遊離形または塩形または溶媒和物形)、およびまたWO 04 / 0 3 3 4 1 2の化合物を含む。

10

【0069】

適当な気管支拡張剤は、抗コリン剤または抗ムスカリン剤、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびCHF 4 2 2 6 (Chiesi)、およびグリコピロレートだけでなく、WO 01 / 0 4 1 1 8、WO 02 / 5 1 8 4 1、WO 02 / 5 3 5 6 4、WO 03 / 0 0 8 4 0、WO 03 / 8 7 0 9 4、WO 04 / 0 5 2 8 5、WO 02 / 0 0 6 5 2、WO 03 / 5 3 9 6 6、EP 4 2 4 0 2 1、US 5 1 7 1 7 4 4、US 3 7 1 4 3 5 7、WO 03 / 3 3 4 9 5およびWO 04 / 0 1 8 4 2 2に記載のものを含む。

20

【0070】

適当な抗ヒスタミン剤は、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジン、アクチバスタチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテフェナジンならびにWO 03 / 0 9 9 8 0 7、WO 04 / 0 2 6 8 4 1およびJP 2 0 0 4 1 0 7 2 9 9に記載のものを含む。

【0071】

本発明の薬剤と抗炎症剤とその他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体、例えばCCR - 1、CCR - 2、CCR - 3、CCR - 4、CCR - 5、CCR - 6、CCR - 7、CCR - 8、CCR - 9およびCCR 10、CXCR 1、CXCR 2、CXCR 3、CXCR 4、CXCR 5のアンタゴニスト、特にCCR - 5アンタゴニスト、例えばSchering-PloughアンタゴニストSC - 3 5 1 1 2 5、SCH - 5 5 7 0 0およびSCH - D、武田アンタゴニスト、例えばN - [[4 - [[6, 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾ - シクロヘプテン - 8 - イル]カルボニル]アミノ]フェニル] - メチル]テトラヒドロ - N, N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - アミニウムクロライド(TAK - 7 7 0)、およびUS 6 1 6 6 0 3 7 (特に請求項 1 8 および 1 9)、WO 00 / 6 6 5 5 8 (特に請求項 8)、WO 00 / 6 6 5 5 9 (特に請求項 9)、WO 04 / 0 1 8 4 2 5 およびWO 04 / 0 2 6 8 7 3 に記載のCCR - 5アンタゴニストとのものである。

30

【0072】

本発明の薬剤は、任意の適当な経路で、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で；非経腸、例えば静脈内に；例えば炎症性または閉塞気道疾患の処置に、吸入により；例えばアレルギー性鼻炎の処置のために、鼻腔内に；例えばアトピー性皮膚炎の処置のために、皮膚に；または例えば炎症性腸疾患の処置のために直腸内に投与し得る。

40

【0073】

本発明はまた遊離形または薬学的に許容される塩形の式 I の化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物も提供する。本組成物は、他の医薬物質、例えば、上記のような抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤を含み得る。このような組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤およびガレヌス製剤の分野において既知音方法を使用して製造できる。経口投与形は、錠剤およびカプセルを含む。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達システム、例えばパッチの形を取り得る

50

。吸入用組成物は、エアロゾルまたは他の噴霧可能な製剤もしくは乾燥粉末製剤を含み得る。

【 0 0 7 4 】

組成物がエアロゾル製剤を含む場合、好ましくは、例えば、H F A 1 3 4 a または H F A 2 2 7 またはこれらの混合物のようなヒドロ - フルオロ - アルカン (H F A) 噴射剤を含み得、エタノール (20 重量%まで) のような当分野で既知の 1 個またはそれ以上の共溶媒および / またはオレイン酸またはソルビタントリオレエートのような 1 個またはそれ以上の界面活性剤および / またはラクトースのような 1 個またはそれ以上の充填剤を含み得る。組成物が乾燥粉末製剤を含む場合、好ましくは、例えば、10 ミクロンまでの直径の式 I の化合物を、所望により、所望の粒子サイズ分布のラクトースのような希釈剤または担体と、湿気による製品の性能悪化に対する保護を助ける化合物と共に含む。組成物が噴霧可能な製剤を含む場合、好ましくは、例えば、水、エタノールまたはプロピレングリコールのような共溶媒、および界面活性剤であり得る安定化剤を含む媒体に溶解または懸濁された式 I の化合物を含む。

10

【 0 0 7 5 】

本発明はまた (A) 吸入可能な形の遊離形またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物の前記の式 I の化合物 ; (B) 吸入可能な薬剤であり、このような吸入可能な形のこのような薬剤を吸入可能な形の薬学的に許容される担体と共に含む薬剤 ; (C) 吸入可能な形のこのような化合物を、吸入装置と共に含む医薬製品 ; および (D) 吸入可能な形のこのような化合物を含む吸入装置を含む。

20

【 0 0 7 6 】

本発明の実施に際して用いる本発明の薬剤の量は、例えば、処置すべき特定の状態、望む効果および投与の形態にももちろん依存する。一般に、経口投与のための適当な 1 日量は、0.1 から 10 mg / kg の程度である。

【 0 0 7 7 】

略語

使用する略語は、下記の通りである : C D I は 1, 1' - カルボニルジイミダゾール、D C M はジクロロメタン、D I P E A はジイソプロピルエチルアミン、D M F はジメチルホルムアミド、T H F はテトラヒドロフラン、H P L C は高速液体クロマトグラフィー、D M F - D M A は N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、D M S O はジメチルスルホキシド、H C l は塩酸、T F A はトリフルオロ酢酸である。H O B T はヒドロキシベンゾトリアゾールおよび H O A t はヒドロキシアザベンゾトリアゾールである。

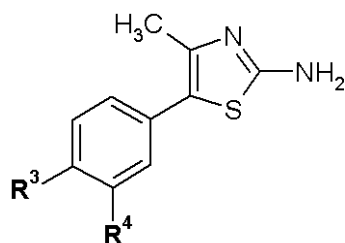
30

【 0 0 7 8 】

中間体の製造

下記式 (A)

【 化 1 4 】



A

40

のアミノチアゾール中間体を下記表 1 に示し、その製造法を後記する。

【 0 0 7 9 】

【表 1】

表 1

中間体	R ³	R ⁴	M/s MH+
AA	-SO ₂ CH ₃	F	287.11
AB	-SO ₂ CH ₃	CF ₃	337.00
AC	-SO ₂ CH ₃	Cl	302.99
AD	-SO ₂ CH ₃	CN	294.02
AE	-SO ₂ CH ₃	H	268.90
AF	-SO ₂ CH ₃		335.07
AG	F	-SO ₂ CH ₃	286.99

【0080】

表 4 および 5 中の実施例の最終化合物を製造するために使用するアミンは市販されているか、標準法により製造する。表 3 に例示され、表 6 中の実施例の最終化合物の製造に使用するためのアミンは市販されておらず、製造法を以下に記載する。

【0081】

中間体 A A

5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン

A A 1) 3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - ベンズアルデヒド :

メタンスルフィン酸ナトリウム塩 (20.1 g、200 mmol) を、撹拌している 3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド (22.5 g、158 mmol) の乾燥 DMSO (200 ml) 溶液に、75 で添加する。2 時間後、反応物を氷水 (200 ml) に注ぐ。沈殿を濾過し、水で洗浄し、クロロホルム (400 ml) に溶解する。有機抽出物を水 (2 × 200 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、表題化合物を白色固体として得る。

【0082】

A A 2) 2 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - 4 - (2 - ニトロ - プロペニル) - ベンゼン :

3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - ベンズアルデヒド (実施例 A A 1) (24 g、0.119 mol)、ニトロエタン (70 ml、0.97 mol) および酢酸アンモニウム (2.75 g、35 mmol) の撹拌している混合物を、アルゴン下で 24 時間加熱環流する。混合物を濃縮して油状物を得て、それをクロロホルム (200 ml) に溶解し、水 (2 × 200 ml)、続いて塩水 (100 ml) で洗浄する。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、溶媒を除去して、生成物をオレンジ色油状物として得る。これを直ぐに次工程に使用した。

【0083】

A A 3) 1 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロパン - 2 - オン :

鉄粉末 (25 g、0.45 mol) を、新たに調製した 2 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - 4 - (2 - ニトロ - プロペニル) - ベンゼン (実施例 A A 2) (29 g、0.112 mol) の THF (50 ml) 中の撹拌している混合物に添加する。水 (110 ml) を添加し、混合物を 60 に加熱する。濃塩酸 (50 ml) を、ゆっくり 1 時間にわたり 60 - 90 で添加する。反応物を、次いで 100 で 20 時間撹拌し、次いで冷水 (500 ml) で希釈し、Celite™ フィルター物質を通して濾過し、クロロホルム (500 ml) で洗浄する。有機抽出物を水 (2

0.0 ml)、続いて塩水(200 ml)で洗浄する。乾燥(MgSO_4)後、混合物をシリカに吸着させ、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で溶出してクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得る。

【0084】

AA4) 5-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン:

1-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-プロパン-2-オン(AA3)(1.0 g、4.34 mmol)をジオキサン(35 ml)に溶解し、溶液を10℃に冷却し、その時点で混合物を半凍結させる。臭素(0.201 ml、3.6 mmol、0.8 等量)をゆっくり添加し、混合物をさらに15分、半凍結状態で撹拌する。混合物を次いで室温に温め、溶媒を除去して、出発物質と1-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-プロパン-2-オンを含む褐色油状物を得る。この物質をエタノール(30 ml)に溶解し、チオウレア(0.236 g、3.1 mmol)を一度に添加する。混合物を60℃で30分撹拌し、次いで冷却し、そうすると生成物が結晶化する。濾過により、臭化水素酸塩の生成物を白色固体として得る。遊離塩基を、この臭化水素酸塩を希水性塩酸に溶解し、水酸化ナトリウム溶液をアルカリ性になるまで添加することにより製造する。表題化合物が遊離塩基として沈殿する。

【0085】

中間体AB

5-(4-メタンスルホニル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン

AB1) N-[5-(4-メタンスルホニル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド:

表題化合物を、5-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(実施例AA)に準じた方法で、3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(工程AA1)を4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドに、およびチオウレア(工程AA4)をN-アセチルチオウレアに代えることにより製造する。

【0086】

AB2) 5-(4-メタンスルホニル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン:

N-[5-(4-メタンスルホニル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド(AB1)(0.115 g、0.3 mmol)をエタノール(5 ml)に懸濁する。塩酸(1.58 ml、6 N HCl)を添加し、反応混合物を還流温度で2時間加熱する。溶媒を真空で除去し、粗残渣を水に懸濁し、水酸化ナトリウム溶液をpHがpH 1.3-1.4になるまで添加する。黄色沈殿を室温で45分撹拌し、次いで濾過し、水で洗浄し、真空で乾燥させて、表題化合物を得る。

【0087】

中間体AC

5-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン

この物質を実施例AAに概説の方法により、第一工程(AA1)の3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを3,4-ジクロロ-ベンズアルデヒドに代えて、製造する。

【0088】

中間体AD

5-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-2-メタンスルホニル-ベンゾニトリル

この物質を実施例AA、概説の方法により、第一工程(AA1)の3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを2-フルオロ-5-ホルミル-ベンゾニトリルに代えて、製造する。

【0089】

中間体AE

10

20

30

40

50

5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン

AE 1) N - [5 - (4 - アミノ - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド :

N - [4 - メチル - 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド (J. Liebscher, E. Mitzner, Synthesis, 1985, (4), p 414) (10.0 g, 3.6 mmol) を酢酸エチル / THF (5 / 1, 600 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で撹拌する。溶液を次いで 10 % パラジウム / 炭素 (10 g) で処理する。反応混合物を 3 回窒素でバージし、水素雰囲気下に一晚置く。混合物を次いで Celite™ フィルター物質を通して濾過し、触媒をテトラヒドロフラン (600 ml) で洗浄する。溶媒を真空で除去し、N - [5 - (4 - アミノ - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミドをオフホワイト色固体として得る。

10

【0090】

AE 2) 4 - (2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホニルクロライド :

N - [5 - (4 - アミノ - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド (AE 1) (7.9 g, 31.9 mmol) の氷酢酸 (250 ml) 中の懸濁液を、32 % 水性 HCl 溶液 (40 ml) で処理する。得られた溶液を次いでほぼ 10 °C まで冷却し、亜硝酸ナトリウム (2.2 g, 31.9 mmol) の水 (2 ml) 溶液の滴下により処理する。10 分後、反応混合物を SO_2 / AcOH / CuCl_2 / H_2O (200 ml) (本試薬の調製法は下記) の撹拌している溶液に添加する。反応混合物を室温に温める。一晚撹拌後、反応混合物を水 (1000 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 300 ml) で抽出する。合わせた有機層を水 (2 × 250 ml)、続いて塩水 (200 ml) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させる。濾過後、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。

20

【0091】

試薬 SO_2 / AcOH / CuCl_2 / H_2O の調製 :

報告されている (E. E. Gilbert, Synthesis 1969, 1-10, p6) 方法に従い、室温で激しく撹拌している氷酢酸 (100 ml) を、 SO_2 ガスをバブリングすることにより処理する。飽和溶液が達成されたら (約 10 g / 100 ml)、溶液を塩化銅 (II) (4 g) の水 (5 ml) 溶液で処理する。得られた混合物を静置し、緑色溶液を得る。

【0092】

30

AE 3) 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン :

4 - (2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホニルクロライド (AE 2) (0.5 g, 1.5 mmol) のジオキサン (2 ml) 溶液を、亜硫酸ナトリウム (0.378 g, 3.0 mmol) および炭酸水素ナトリウム (0.252 g, 3.0 mmol) の撹拌している水溶液に 75 °C で滴下する。1 時間、75 °C の後、プロモ酢酸 (0.417 g, 3.0 mmol) を添加し、加熱を 1 時間、100 °C で続ける。水酸化ナトリウム (0.24 g, 6.0 mmol) の水 (0.25 ml) 溶液を次いで添加し、混合物を撹拌しながら 90 °C で 16 時間加熱する。反応混合物を冷却し、水 (100 ml) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 75 ml) で抽出する。合わせた有機抽出物を塩水 (75 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、溶媒を除去して、表題化合物を得る。

40

【0093】

中間体 AF

5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン

AF 1) N - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド :

この物質を 1 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロパン - 2 - オン (AA 3) から、工程 (AA 4) に概説の方法に従い、チオウレアを N - アセチルチオウレアに代えて、製造する。表題化合物は、反応混合物から結晶化する。

50

【 0 0 9 4 】

A F 2) N - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド :

N - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド (A F 1) (5 . 0 g 、 1 5 mmol) 、 イミダゾール (2 . 0 7 g 、 3 0 mmol) および炭酸セシウム (9 . 9 3 g 、 3 0 mmol) の乾燥 N M P (3 0 ml) 中の攪拌している混合物を、アルゴン下、135 で18時間加熱する。反応混合物を次いで水 (5 0 ml) に注ぎ、そうすると表題生成物が沈殿し、エタノール - 水から再結晶させる。

【 0 0 9 5 】

A F 3) 5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン :

N - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド (A F 2) (5 . 0 g 、 1 3 mmol) を 7 M H C l (5 0 ml) に溶解し、溶液を100 で3時間加熱する。冷えたら、溶液を、水性 Na O H の添加により pH 8 にし、そうすると表題生成物が沈殿する。これをエタノール、続いて E t O A c 、 E t ₂ O で洗浄し、乾燥させる。

【 0 0 9 6 】

中間体 A G

5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン

A G 1) 2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - プロピル) - ベンゼンスルホニルクロライド :
攪拌しているフラスコ中の - 1 0 に冷却したクロロスルホン酸 (3 4 4 g 、 2 . 9 6 mol) に、1 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オン (1 0 g 、 6 5 mmol) を滴下する。反応混合物を室温で一晩攪拌し続け、次いで注意深く氷上に注ぐ。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空中で濃縮して、表題化合物を得る。

【 0 0 9 7 】

A G 2) 2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - プロピル) - ベンゼンスルフィン酸ナトリウム塩 :

2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - プロピル) - ベンゼンスルホニルクロライド (A G 1) (1 6 . 2 5 g 、 8 6 . 3 6 mmol) のジオキサン (2 0 0 ml) 中の攪拌している溶液に、亜硫酸ナトリウム (1 6 . 3 8 g 、 1 3 0 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1 0 . 9 2 g 、 1 3 0 mmol) の水 (2 0 0 ml) 溶液を滴下する。反応混合物を70 で20分加熱し、次いで室温に冷却する。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣を粗いまま次工程に使用する。

【 0 0 9 8 】

A G 3) 1 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - プロパン - 2 - オン :

2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - プロピル) - ベンゼンスルフィン酸ナトリウム塩 (A G 2) (1 5 . 4 3 g 、 6 4 . 8 3 mmol) を含む D M F (3 0 0 ml) 溶液を、ヨウ化メチル (1 8 . 4 5 g 、 1 3 0 mmol) で処理する。反応混合物を室温で30分攪拌する。精製をシリカクロマトグラフィー (4 : 1 ヘキサン - 酢酸エチルで溶出) で行い、表題化合物を得る。

【 0 0 9 9 】

A G 4) 5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン :

表題化合物を 5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン (中間体 A A) に準じた方法を介して、工程 A A 4 の 1 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロパン - 2 - オン (A A 3) を 1 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - プロパン - 2 - オン (A G 3) に代えて、製造する。

【 0 1 0 0 】

下記式 (B)

10

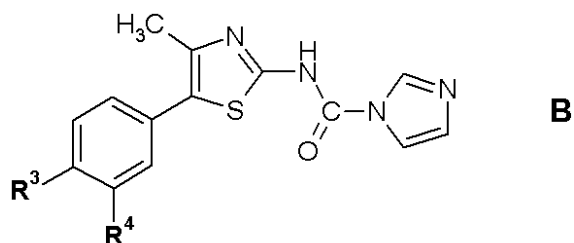
20

30

40

50

【化 15】



のイミダゾール - ウレア中間体を下記表 2 に示し、その製造法を後記する。

【 0 1 0 1 】

【表 2】

表 2

中間体	R ³	R ⁴	出発物質	方法
BA	-SO ₂ CH ₃	F	AA	Ba
BB	-SO ₂ CH ₃	CF ₃	AB	Ba
BC	-SO ₂ CH ₃	Cl	AC	Ba
BD	-SO ₂ CH ₃	CN	AD	Bb
BE	-SO ₂ CH ₃	H	AE	Ba
BF	-SO ₂ CH ₃		AF	Bb
BG	F	-SO ₂ CH ₃	AG	Ba

【 0 1 0 2 】

方法 (B a)

アミノチアゾール (17.5 mmol) および 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (4.26 g、26.3 mmol、1.5 等量) の CH₂Cl₂ (100 ml) 中の懸濁液を、40 - 還流温度で、アルゴン下、出発物質が HPLC および NMR で測定して残らなくなるまで (30 分 - 5 時間) 加熱する。冷めたら、固体沈殿を濾過により除去する。この固体はイミダゾール - ウレア中間体 (B) と、様々な量の対応するイソシアネートおよびイミダゾールから成り、これは本反応条件下のイミダゾールの可逆性熱除去に由来する。この固体を、イミダゾール - ウレア中間体およびイソシアネート中間体がウレアの前駆体として等しく適しているため、次工程に使用する。

【 0 1 0 3 】

下記中間体すなわち：イミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (B A)、イミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (B B)、イミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (B C)、イミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (B E) およびイミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (B G) をこの方法で製造する。

【 0 1 0 4 】

方法 (B b)

10

20

30

40

50

トリエチルアミンまたは水素化ナトリウム(1.25等量)を、アミノチアゾール(7.5 mmol)およびカルボニルジイミダゾール(1.3 g、8.2 mmol、1.1等量)の、溶解を助けるための数滴のDMFを含む乾燥 CH_2Cl_2 (40 ml)中の懸濁液に添加する。反応物を、HPLCおよびNMRにより測定して、出発物質が残らなくなるまで(18時間)アルゴン下で加熱環流する。冷めたら、固体沈殿を濾過により除去し、ジエチルエーテルで洗浄する。この固体は、カルボニルジイミダゾール中間体(B)と様々な量のイソシアネートおよびイミダゾールから成り、これは本反応条件下のイミダゾールの可逆性熱除去に由来する。この固体を、CDI中間体(B)およびイソシアネート中間体が、ウレアの前駆体として等しく適しているため、次工程に使用する。

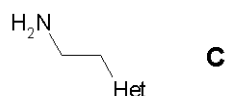
【0105】

下記中間体をこの方法で製造した：イミダゾール-1-カルボン酸[5-(3-シアノ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-アミド(BD)およびイミダゾール-1-カルボン酸[5-(3-イミダゾール-1-イル-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-アミド(BF)。

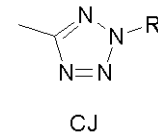
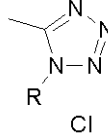
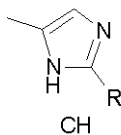
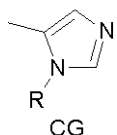
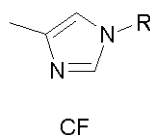
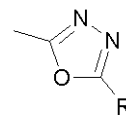
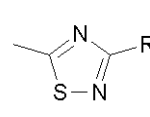
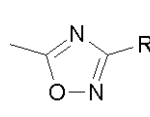
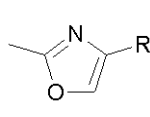
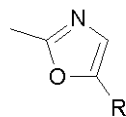
【0106】

下記式(C)

【化16】



ここで、Het. =



のアミン中間体を表3に示し、その製造法を後記する。

【0107】

10

20

30

【表 3】

表 3

中間体	Het	R
CA1	CA	-CH ₂ CH ₃
CA2	CA	-CH ₃
CA3	CA	-C(CH ₃) ₃
CB1	CB	-CH ₃
CB2	CB	-CH ₂ CH ₃
CC1	CC	-CH ₃
CC2	CC	-CH ₂ CH ₃
CC3	CC	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
CC4	CC	-CH(CH ₃) ₂
CC5	CC	-シクロプロピル
CC6	CC	-C(CH ₃) ₃
CC7	CC	-CH ₂ N(CH ₃) ₂
CD1	CD	-CH ₃
CE1	CE	-CH ₃
CE2	CE	-CH ₂ CH ₃
CE3	CE	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
CE4	CE	-CH(CH ₃) ₂
CE5	CE	-シクロプロピル
CE6	CE	-シクロブチル
CE7	CE	-C(CH ₃) ₃
CF1	CF	-CH ₂ CH ₃
CG1	CG	-CH ₂ CH ₃
CH1	CH	-C(CH ₃) ₃
CH2	CH	-CH(CH ₃) ₂
CI1	CI	-H
CI2	CI	-CH ₂ CH ₃
CJ1	CJ	-CH ₂ CH ₃

10

20

30

【0108】

中間体CA1

2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン

工程 1 : [2 - (2 - ヒドロキシ - ブチルカルバモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル :

Z - β - Ala - OH (9.0 g、40.3 mmol)、EDCI・HCl (10.0 g、52.4 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (5.45 g、40.3 mmol)、トリエチルアミン (7.3 ml、52.4 mmol) の混合物の DCM (150 ml) 溶液を、0 で 30 分撹拌する。1 - アミノ - 2 - ブタノール (4.2 ml、44.3 mmol) を一度に添加し、撹拌を 1 時間続ける。反応混合物を水 (150 ml) で希釈し、ジクロロメタン (2 × 150 ml) で抽出する。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗白色固体を得る。生成物を、エタノール - 酢酸エチル (1 : 10) で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る。

40

【0109】

工程 2 : [2 - (2 - オキソ - ブチルカルバモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル :

塩化オキサリル (DCM 中 2 M) (13.35 ml、26.5 mmol) の撹拌している乾燥 DCM

50

溶液に、- 78 で DMSO (2.5 ml、35.4 mmol) を滴下する。15 分攪拌後、反応混合物を [2 - (2 - ヒドロキシ - ブチルカルバモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (工程 1) (6.5 g、22.1 mmol) の乾燥 DCM (40 ml) 溶液で処理する。トリエチルアミン (13 ml) を 1 時間後に添加し、- 78 で 90 分攪拌後、反応混合物を室温に温める。反応物を DCM (100 ml) で希釈し、HCl (1 M、200 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (200 ml)、水 (200 ml) および塩水 (200 ml) で洗浄する。有機部分を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を白色固体として得る。

【0110】

工程 3 : [2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル :

10

ポリマー支持トリフェニルホスフェン (19.6 g、58.9 mmol) の攪拌している DCM (250 ml) 溶液に、ヨウ素 (14.95 g、58.9 mmol) を添加する。室温で 10 分攪拌後、混合物をトリエチルアミン (16.4 ml、117.5 mmol)、続いて [2 - (2 - オキソ - ブチルカルバモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (工程 2) (6.88 g、23.5 mmol) の DCM (50 ml) 溶液で処理する。反応混合物を一晩攪拌し、次いで Celite™ フィルター物質を通して濾過し、DCM (500 ml) で洗浄し、溶媒を真空で除去して、表題化合物を褐色固体として得る。

【0111】

工程 4 : 2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン :

20

ギ酸アンモニウム (0.316 g、5 mmol) を、[2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (工程 3) (1.66 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液に添加し、10% Pd / 炭素 (125 mg) を不活性雰囲気下で添加する。混合物を環境温度で 2 時間攪拌する。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させる。残渣をジクロロメタンで希釈し、濾過して不溶性固体を除去し、溶媒を除去する。残渣を DCM に溶解し、1 M 水性水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) で処理する。有機抽出物を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、溶媒を除去する。酢酸エチル / ジクロロメタンからの結晶化により、表題化合物を得る。

【0112】

中間体 CA 2

2 - (5 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン

30

この化合物を、2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン (CA 1) のものに準じた方法で、1 - アミノ - 2 - ブタノール (CA 1、工程 1) を 1 - アミノ - プロパン - 2 - オールに代えて、製造した。

【0113】

中間体 CA 3

2 - (5 - tert - ブチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン

工程 1 : 1 - アジド - 3,3 - ジメチル - ブタン - 2 - オール :

ナトリウムアジド (10 g、154 mmol) および塩化アンモニウム (3.7 g、070 mmol) を、3,3 - ジメチル - 1,2 - エポキシブタン (4.26 ml、35 mmol) のメタノール : 水 (8 : 1、315 ml) 溶液に添加し、混合物を還流温度で 7 時間加熱する。反応物を氷 / 水 (400 ml) に注ぎ、ジクロロメタン (3 × 200 ml) で抽出する。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発させて透明油状物 (4.7 g、94%) を得る。

40

【0114】

工程 2 : 1 - アミノ - 3,3 - ジメチル - ブタン - 2 - オール :

1 - アジド - 3,3 - ジメチル - ブタン - 2 - オール (4.7 g、33 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液を、水素下、36 時間、10% パラジウム / 炭素の存在下で攪拌する。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させて、表題化合物を無色結晶性固体として得る (2.7 g、69%)。最終化合物 (CA 3) を次いで 2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン (CA 1) の方法に準じて、1 - アミノ - 2 - ブタノール (CA 1、工程 1) を 1 - アミノ - 3,3 - ジメチル - ブタン - 2 - オールに代えて、製造する。

50

【 0 1 1 5 】

中間体 C B 1 および C B 2

これらの化合物、すなわち 2 - (4 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン (C B 1) および 2 - (4 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン (C B 2) を、 2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン (C A 1) と同じ方法で、この工程中の 1 - アミノ - 2 - ブタノール (C A 1 、工程 1) を各々 2 - アミノ - 1 - ブタノール (C B 1 について) および 2 - アミノ - 1 - プロパノール (C B 2 について) に代えることにより、製造する。

【 0 1 1 6 】

中間体 C C 1 - C C 7

これらの化合物、すなわち、2 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 1)、2 - (3 - エチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 2)、2 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 3)、2 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 4)、2 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 5)、2 - (3 - t e r t - ブチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 6) および 2 - (3 - ジメチルアミノメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C C 7) を、適当なニトリルから同様の方法で製造する。これは、中間体 C C 3 の製造により代表される。中間体 C C 7 の製造に使用するニトリルは、C. S. Hollander; R. A. Yoncoskie & P. L. deBenneville, J. Org. Chem., (1958)23, 112-215に記載されている。

【 0 1 1 7 】

中間体 C C 3

2 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン

工程 1 : N - ヒドロキシ - ブチルアミジン :

エタノール (8 0 ml)、続いてヒドロキシルアミンヒドロクロライド (4 . 0 g、5 7 mmol) を、K₂CO₃ (7 . 9 g、5 7 mmol) の水 (2 5 ml) 溶液に添加する。ブチロニトリル (5 . 0 ml、5 7 mmol) を次いで添加し、混合物を還流温度で 1 8 時間加熱する。冷却後、溶媒を真空で除去し、エタノールを添加して生成物を溶解する。溶液を、全ての望ましくない固体から分離し、溶媒を除去して、表題化合物を黄色油状物として得る。

【 0 1 1 8 】

工程 2 : [2 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル :

N - ヒドロキシ - ブチルアミジン (0 . 4 2 5 g、4 . 1 6 mmol) の D M F (2 ml) 溶液を、水素化ナトリウム (油中、0 . 1 8 3 g の 6 0 % 分散、4 . 5 8 mmol) の攪拌している溶液に、モレキュラー・シーブ (0 . 4 g) 存在下で添加する。反応フラスコを次いで予め温めた 5 0 の油浴に浸し、5 分攪拌を続ける。3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸エチルエステル (0 . 9 0 4 g、4 . 1 6 mmol) の D M F (2 ml) 溶液を 5 分にわたり添加し、続いてさらに D M F (2 ml) を添加する。3 時間、5 0 の後、混合物を 0 に冷却し、水 (3 ml) を添加する。混合物を室温に温め、次いで CeliteTM フィルター物質を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、溶媒を除去する。D C M : M e O H (9 5 : 5 ~ 8 5 : 1 5 に上昇) で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る。

【 0 1 1 9 】

工程 3 : 2 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン :

T F A (6 ml) を、[2 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 6 7 g、2 . 6 2 mmol) の攪拌している D C M (1 0 ml) 溶液に添加する。1 時間後、溶媒を除去して、表題化合物を得る。

【 0 1 2 0 】

中間体 C D 1

2 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン

工程 1 : [2 - (1 - ジメチルアミノ - エチリデンチオカルバモイル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル :

ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (1.56 g、11.7 mmol) を、(2 - チオカルバモイル - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1.0 g、4.9 mmol) の攪拌している DCM (50 ml) 溶液に添加する。反応物を、24 時間、室温で攪拌し、続いて溶媒を除去する。残渣を酢酸エチル - ジエチルエーテル (1 : 1) で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得る。

【 0 1 2 1 】

工程 2 : 2 - (3 - メチル - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イル) - エチルアミン :

ヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 (0.68 g、6.0 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液を、[2 - (1 - ジメチルアミノ - エチリデンチオカルバモイル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1.43 g、5.0 mmol) およびピリジン (0.83 ml、10 mmol) の攪拌しているエタノール (25 ml) 溶液に添加する。反応物を 18 時間、室温で攪拌後、溶媒を真空で除去し、残渣を水と DCM に分配する。有機抽出物を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$)、溶媒を除去して、無色油状物を得て、それをエタノール (20 ml) に溶解する。水性 HCl (2 M、10 ml) を添加し、混合物を還流温度で 1 時間加熱する。室温に冷却後、溶媒を除去する。生成物を水性 $NaHCO_3$ に溶解し、遊離塩基を酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$) および溶媒を除去して、表題化合物を得る。

【 0 1 2 2 】

中間体 CE 1

2 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチルアミン

工程 1 : [3 - (N' - アセチル - ヒドラジノ) - 3 - オキソ - プロピル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル :

EDCI.HCl (3.05 g、15.95 mmol)、HOBt (1.66 g、12.27 mmol) およびトリエチルアミン (2.22 ml、15.95 mmol) を、BOC - β - Ala - OH (2.32 g、12.27 mmol) の DCM (60 ml) 溶液に添加する。30 分、0 で攪拌後、酢酸ヒドラジド (1.0 g、13.5 mmol) を一度に添加する。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。反応物を水で希釈し、数回 DCM で抽出する。有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、溶媒を除去して、油状物を得る。シリカクロマトグラフィーで、EtOAc から EtOAc : EtOH 10 : 1 に増加させて溶出し、表題化合物を得る。

【 0 1 2 3 】

工程 2 : [2 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル :

ヨウ素 (0.261 g、1.028 mmol) を、ポリマー支持トリフェニルホスフィン (3 mmol / g、0.34 g、1.03 mmol) の攪拌している DCM (10 ml) 溶液に添加する。10 分、室温で攪拌後、トリエチルアミン (0.287 ml、2.06 mmol) および [3 - (N' - アセチル - ヒドラジノ) - 3 - オキソ - プロピル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (0.126 g、0.514 mmol) を添加する。反応物を室温で 18 時間攪拌し、次いで CeliteTM フィルター物質プラグを通して濾過し、DCM で洗浄する。溶媒を除去し、残渣を EtOAc で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る。

【 0 1 2 4 】

工程 3 : 2 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチルアミン :

TFA (1 ml) を、[2 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (0.077 g、0.34 mmol) の攪拌している DCM (5 ml) 溶液に添加する。1 時間、室温の後、溶媒を除去する。残渣を DCM に溶解し、4 M 水性 NaOH 溶液で洗浄する。有機抽出物を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$)、溶媒を除去して、表題化合物を得る。

【 0 1 2 5 】

中間体 CE 2 - CE 7

これらの化合物、すなわち 2 - (5 - エチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)

10

20

30

40

50

- エチルアミン(CE 2)、2 - (5 - プロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)
 - エチルアミン(CE 3)、2 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 -
 イル) - エチルアミン(CE 4)、2 - (5 - シクロプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール
 - 2 - イル) - エチルアミン(CE 5)、2 - (5 - シクロブチル - [1, 3, 4] - オキサジア
 ザール - 2 - イル) - エチルアミン(CE 6)および2 - (5 - tert - ブチル - [1, 3,
 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチルアミン(CE 7)を、中間体CE 1に準じた方法
 で、適当なヒドラジドを工程1で使用して、製造する。

【0126】

中間体CF 1およびCG 1

2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンおよび2 - (3 - エチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン

10

工程1：2 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン：

N - カルボエトキシフタルイミド(2.45 g、11 mmol)を10分にわたり、激しく攪拌しているヒスタミン(1.13 g、1.0 mmol)および Na_2CO_3 (1.19 g、1.1 mmol)の水(22 ml)溶液に添加する。1時間後、白色懸濁液を濾過により除去し、エタノールで洗浄し、乾燥させて表題化合物を得る。

【0127】

工程2：2 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンおよび2 - [2 - (3 - エチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン：

20

2 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン(5.0 g、20.7 mmol)のDMF(41.5 ml)中の懸濁液を、NaH(鉱油中0.83 gの60%分散、21 mmol)の攪拌している懸濁液に0 でゆっくり添加する。混合物を0 で15分攪拌し、続いて室温に45分にわたり温め、次いで0 に再冷却する。プロモエタン(1.54 ml、20.7 mmol)のDMF(10 ml)溶液を滴下する。反応物を5 で30分、続いて室温で24時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をDCMおよびMeOH(1%から3%に増加)で溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製し、2 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンおよび位置異性体、2 - [2 - (3 - エチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソ

30

【0128】

工程3：2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンおよび2 - (3 - エチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン：

ヒドラジン水和物(0.18 ml、3.71 mmol)を、2 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンおよび2 - [2 - (3 - エチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン(1.0 g、3.71 mmol)の70 : 30混合物の乾燥EtOH(7.4 ml)中の懸濁液に添加し、混合物を95 で90分攪拌する。室温に冷却後、混合物を濾過し、溶媒を濾液から除去して、表題化合物の混合物を黄色油状物として得る。

40

【0129】

中間体CH 1およびCH 2

これらの化合物、すなわち2 - (2 - tert - ブチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン(CH 1)および2 - (2 - イソプロピル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン(CH 2)を、R. Jain, L.A. Cohen, N.A. El-Kadi and M.M. King, Tetrahedron(1997), 53, pages 2365-2370に記載の方法に従い、製造する。

【0130】

中間体CI 1

2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - エチルアミン

この物質をN. A. Delaney, G. C. Rovnyak and M. Loots、欧州特許明細書EP 449

50

5 2 3 に記載音プロトコールに従い、製造する。

【 0 1 3 1 】

中間体 C I 2

2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチルアミン

工程 1 : [2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル :

[2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (E P 4 4 9 5 2 3) (1 . 0 g 、 4 . 6 9 m m o l) の乾燥 T H F (2 0 m l) 溶液を、鉱油中の水素化ナトリウムの 6 0 % 分散 (0 . 1 9 g 、 4 . 6 9 m m o l) で処理し、環境温度で 1 0 分処理する。ヨウ化エチル (0 . 3 7 5 m l 、 4 . 6 9 m m o l) を添加し、反応混合物を還流温度で 7 時間加熱し、次いで酢酸エチルで希釈し、濾過する。濾液を蒸発させ、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶離 3 : 2 ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、[2 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (最初に溶出) 、および表題化合物、[2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (次に溶出) を得る。

【 0 1 3 2 】

工程 2 : 2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチルアミン :

[2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 3 3 g 、 1 . 3 6 m m o l) をジクロロメタン (3 m l) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 m l) で処理して、3 時間攪拌する。溶媒を除去して、表題化合物を T F A 塩として得る。

【 0 1 3 3 】

中間体 C J 1

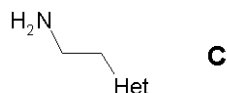
2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチルアミン

[2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (中間体 C I 2 、工程 1) の合成の第 2 生成物として得た [2 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを、2 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチルアミン (C I 2 、工程 2) に関して記載の通りに T F A で処理し、表題化合物を得る。

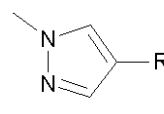
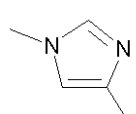
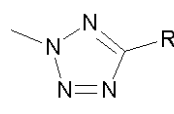
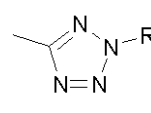
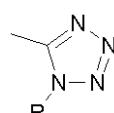
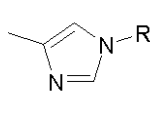
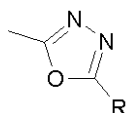
【 0 1 3 4 】

下記は、式 (C)

【 化 1 7 】



式中、Het. =

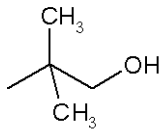
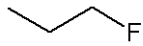
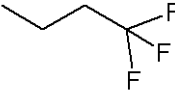
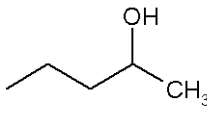
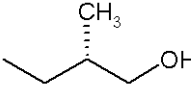
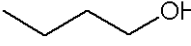
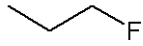
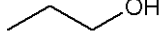
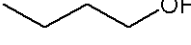


のアミン中間体を表 3 a に示し、その製造法を後記する。

【 0 1 3 5 】

【表 4】

表 3a

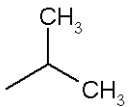
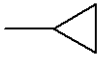
中間体	Het	R
CE8	CE	
CF2	CF	
CF3	CF	
CF4	CF	
CF5	CF	
CF6	CF	
CI3	CI	
CJ2	CJ	
CJ3	CJ	
CJ4	CJ	

10

20

30

【表 5】

中間体	Het	R
CJ5	CJ	
CK1	CK	CH ₃
CK2	CK	
CL1	CL	H
CM1	CM	H
CM2	CM	CH ₃

10

【0136】

20

中間体CE8

2 - [5 - (2 - アミノ - エチル) - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール

この物質を中間体CE1のための方法に準じて、適当なヒドラジドを工程1で使用して、製造する。

【0137】

中間体CF2 - CF6

これらの化合物、すなわち2 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - エチルアミン(CF2)、2 - [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - エチルアミン(CF3)、4 - [4 - (2 - アミノ - エチル) - イミダゾール - 1 - イル] - ブタン - 2 - オール(CF4)、(S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - エチル) - イミダゾール - 1 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール(CF5)および2 - [1 - (2 - クロロ - エチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - エチルアミンを中間体CF1のための方法に準じて、適当なハ口付加物を工程2で使用して、製造する。

30

【0138】

中間体CI3

3 - [5 - (2 - アミノ - エチル) - テトラゾール - 1 - イル] - プロパン - 1 - オール

この物質を中間体CI2のための方法に準じて、工程1のヨウ化エチルを3 - プロモ - 1 - プロパノールに代えて、製造する。

【0139】

40

中間体CJ2

2 - [2 - (2 - フルオロ - エチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル] - エチルアミン

工程1 { 2 - [2 - (2 - フルオロ - エチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル] - エチル } - カルバミン酸tert - ブチルエステル:

[2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(EP449523)(0.125g、0.586mmol)から成るDMF(5ml)溶液に、炭酸セシウム(0.23g、0.703mmol)、続いて1 - プロモ - 2 - フルオロエタン(0.174ml、2.344mmol)を添加し、反応混合物を室温で3日間攪拌する。溶媒を真空で除去し、粗残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶離: 3: 2から1: 4 ヘキサン/酢酸エチルに上昇)で精製して、表題化合物および{ 2 - [1 - (2 - フルオロ - エチ

50

ル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] - エチル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを得る。

【0140】

工程 2 : 2 - [2 - (2 - フルオロ - エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - エチルアミン :

{ 2 - [2 - (2 - フルオロ - エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - エチル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(工程 1)(0.025 g、0.0964 mmol)の DCM (3 ml) 溶液を塩酸(1 ml、ジオキサン中 4 M)で処理し、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体として得る。

【0141】

10

中間体 C J 3 および C J 4

これらの化合物、すなわち、2 - [5 - (2 - アミノ - エチル) - テトラゾール - 2 - イル] - エタノールおよび 3 - [5 - (2 - アミノ - エチル) - テトラゾール - 2 - イル] - プロパン - 1 - オールを中間体 C I 2 に準じた方法であるが、工程 1 のヨウ化エチルを適当なハロアルコールに代え、そして生成物をトリフルオロ酢酸(工程 2)の代わりに 4 M HCl で処理して、製造する。

【0142】

中間体 C J 5

2 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチルアミン

この化合物を、中間体 C I 2 のための方法に準じ、工程 1 のヨウ化エチルを適当なハロアルカンに代えて、製造する。

20

【0143】

中間体 C K 1

2 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - エチルアミン

この化合物を、中間体 C I 2 のための方法に準じ、工程 1 の[2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを 5 - メチル - 2 H - テトラゾールに代え、ヨウ化エチルを(2 - プロモ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルに代えて、製造する。

【0144】

中間体 C K 2

30

2 - (5 - シクロプロピル - テトラゾール - 2 - イル) - エチルアミン

この化合物を、中間体 C K 1 のための方法に準じ、工程 1 の 5 - メチル - 2 H - テトラゾールを 5 - シクロプロピル - 2 H - テトラゾールに代えて、製造する。

【0145】

中間体 C L 1

2 - イミダゾール - 1 - イル - エチルアミン

2 - クロロエチルアミンヒドロクロライド(3.00 g、25.86 mmol)、イミダゾール(1.63 g、23.94 mmol)、テトラブチルアンモニウム水素スルフェート(0.3 g、*cat.*)、NaOH(3.45 g、86.18 mmol)およびアセトニトリル(75 ml)の混合物を、還流温度(81 °C)で、不活性雰囲気下、20 時間攪拌する。反応混合物を室温に温め、懸濁液を濾過し、溶媒を真空中で濃縮して、表題化合物を薄黄色油状物として得る。

40

【0146】

中間体 C M 1

2 - ピラゾール - 1 - イル - エチルアミン

この化合物を、A.M. Cuadro, M.P. Matia, J.L. Garcia, J.J. Vaquero, J. Alvarez-Bailla, Synth. Commun. 1991, 21, p535に記載のプロトコールに従い、製造する。

【0147】

中間体 C M 2

2 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - エチルアミン

この化合物を、中間体 C M 1 の製造に準じた方法を使用して、1 H - ピラゾールを 4 -

50

メチル - 1 H - ピラゾールに代えて、製造する。

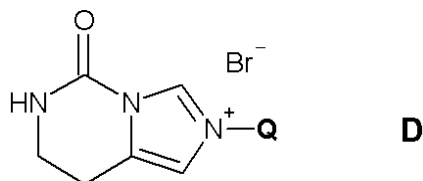
【 0 1 4 8 】

実施例 1 2 1 の化合物を製造するために使用するアミン中間体 (C) は市販されているか、または、実施例 1 2 1 に記載のものに準じて製造する。

【 0 1 4 9 】

下記式 (D)

【 化 1 8 】



10

のウレア中間体を下記表 4 に示し、その製造法を後記する。

【 0 1 5 0 】

【 表 6 】

表 4

中間体	Q
DA	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
DB	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
DC	-CH(CH ₃) ₂
DD	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
DE	-CH ₂ CH ₂ OH
DF	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
DG	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

20

【 0 1 5 1 】

中間体 D A - D G

表 4 に示す化合物 4、すなわち：5 - オキソ - 2 - プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウムプロマイド (D A)、2 - ブチル - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウムプロマイド (D B)、2 - イソプロピル - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウム (D C)、2 - イソブチル - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウムプロマイド (D D)、2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウムプロマイド (D E)、2 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウムプロマイド (D F) および 2 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 2 - イウム (D G) を、7, 8 - ジヒドロ - 6 H - イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - オの適当なアルキルプロマイドでのアルキル化により、R. Jain and L. A. Cohen, Tetrahedron, (1996), 52, 5363-5370 に記載の方法に従って製造する。

30

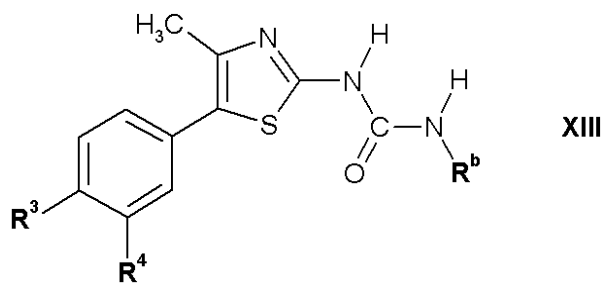
40

【 0 1 5 2 】

最終化合物の製造

また式 XIII

【化 19】

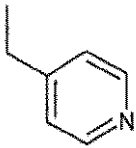
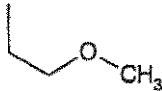
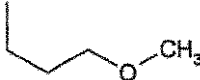
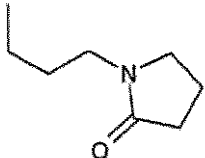
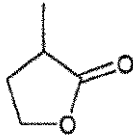
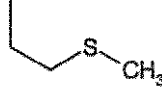
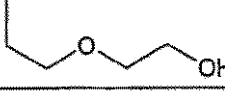
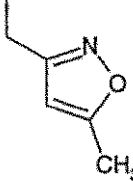
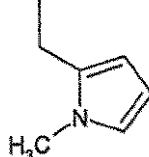
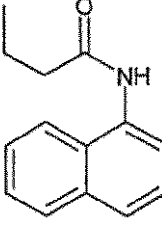
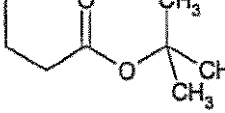


でもある式 I の化合物を下記表 5 に示し、その製造法を後記する。本表はまた質量分析データを含む。実施例は遊離形である。

【 0 1 5 3 】

【表 7】

表 5

実施例	R ³	R ⁴	R ^b	M/s MH ⁺
1	-SO ₂ CH ₃	F		421.2
2	-SO ₂ CH ₃	F		388.2
3	-SO ₂ CH ₃	F		402.3
4	-SO ₂ CH ₃	F		455.3
5	-SO ₂ CH ₃	F		414.2
6	-SO ₂ CH ₃	F		404.2
7	-SO ₂ CH ₃	F		418.3
8	-SO ₂ CH ₃	F		425.3
9	-SO ₂ CH ₃	F		423.3
10	-SO ₂ CH ₃	F		527.1
11	-SO ₂ CH ₃	F		458.3

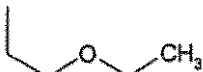
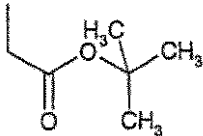
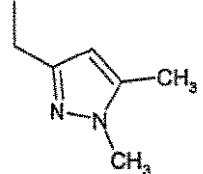
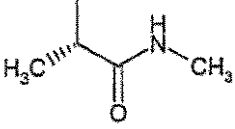
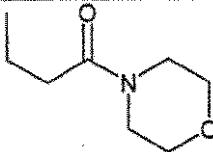
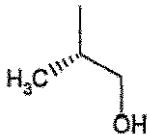
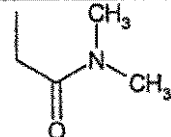
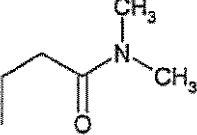
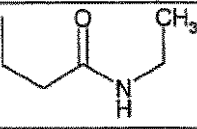
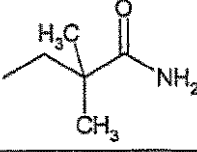
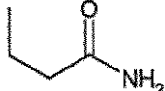
10

20

30

40

【表 8】

実施例	R ³	R ⁴	R ^b	M/s MH ⁺
12	-SO ₂ CH ₃	F		402.3
13	-SO ₂ CH ₃	F		444.1
14	-SO ₂ CH ₃	F		438.1
15	-SO ₂ CH ₃	F		415.1
16	-SO ₂ CH ₃	F		471.2
17	-SO ₂ CH ₃	F		388.1
18	-SO ₂ CH ₃	F		416.1
19	-SO ₂ CH ₃	F		415.1
20	-SO ₂ CH ₃	F		429.1
21	-SO ₂ CH ₃	F		429.2
22	-SO ₂ CH ₃	F		429.1
23	-SO ₂ CH ₃	F		401.2

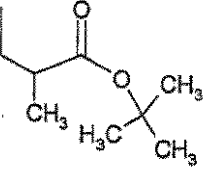
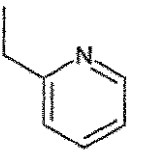
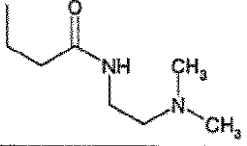
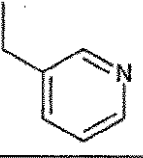
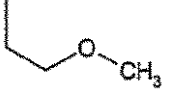
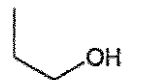
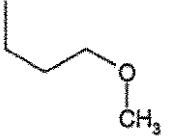
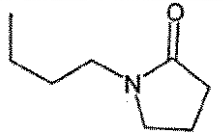
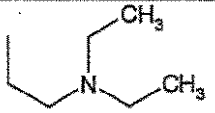
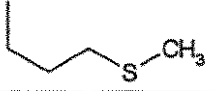
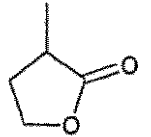
10

20

30

40

【表 9】

実施例	R ³	R ⁴	R ^b	M/s MH ⁺
24	-SO ₂ CH ₃	F		472.2
25	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		471.1
26	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		522.2
27	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		471.1
28	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		438.1
29	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		424.1
30	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		452.1
31	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		452.1
32	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		505.2
33	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		479.2
34	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		468.1
35	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		464.1

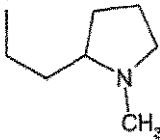
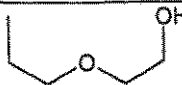
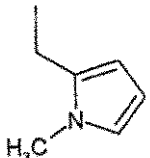
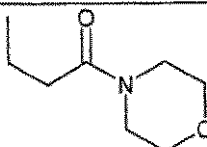
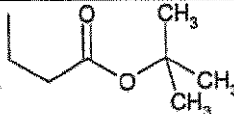
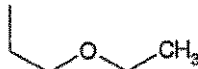
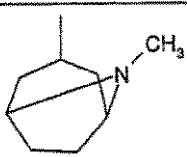
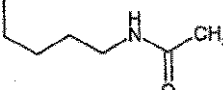
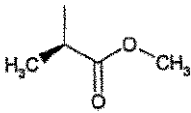
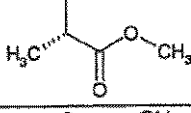
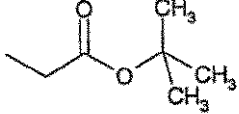
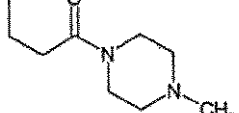
10

20

30

40

【表 10】

実施例	R ³	R ⁴	R ^b	M/s MH ⁺
36	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		491.2
37	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		468.1
38	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		473.1
39	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		521.2
40	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		508.2
41	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		452.2
42	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		433.1
43	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		503.2
44	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		493.2
45	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		466.1
46	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		466.1
47	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		494.2
48	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		534.2

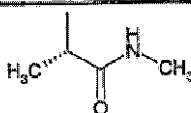
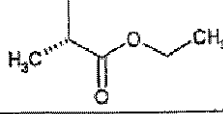
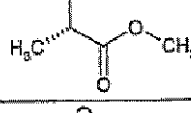
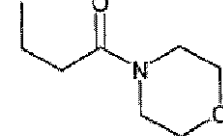
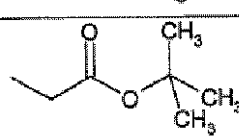
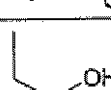
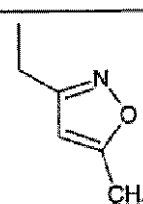
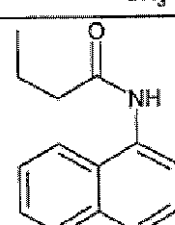
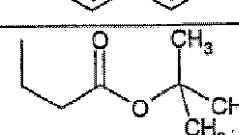
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例	R ³	R ⁴	R ^b	M/s MH ⁺
49	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		465.1
50	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		480.2
51	-SO ₂ CH ₃	H		398.1
52	-SO ₂ CH ₃	H		453.2
53	-SO ₂ CH ₃	H		426.2
54	-SO ₂ CH ₃	H		370.1
55	-SO ₂ CH ₃	H		356.2
56	-SO ₂ CH ₃	H		384.2
57	-SO ₂ CH ₃	H		407.2
58	-SO ₂ CH ₃	H		509.2
59	-SO ₂ CH ₃	H		440.2
60	-SO ₂ CH ₃	H		365.1

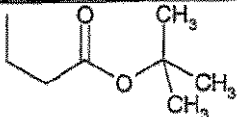
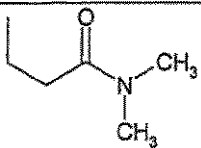
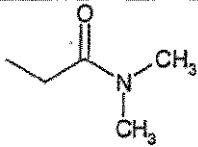
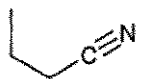
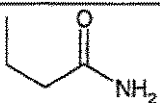
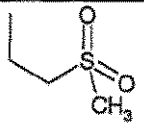
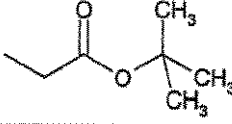
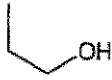
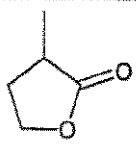
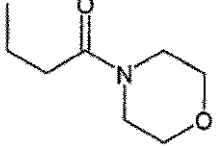
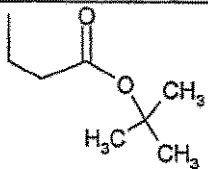
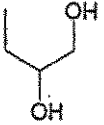
10

20

30

40

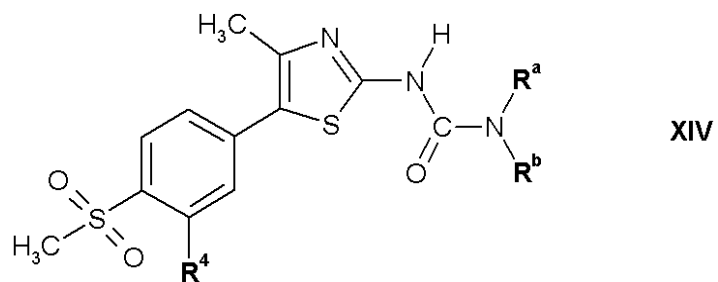
【表 1 2】

実施例	R ³	R ⁴	R ^b	M/s MH ⁺
61	-SO ₂ CH ₃	CN		465.2
62	-SO ₂ CH ₃	CN		436.1
63	-SO ₂ CH ₃	CN		422.2
64	F	-SO ₂ CH ₃		383
65	F	-SO ₂ CH ₃		401
66	F	-SO ₂ CH ₃		436
67	F	-SO ₂ CH ₃		444
68	F	-SO ₂ CH ₃		374
69	F	-SO ₂ CH ₃		414
70	F	-SO ₂ CH ₃		471
71	-SO ₂ CH ₃	Cl		474.1
71a	-SO ₂ CH ₃	F		404.0

【 0 1 5 4 】

式XIV

【化 2 0】

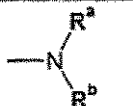
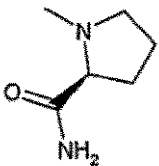
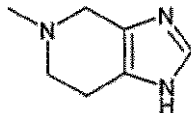
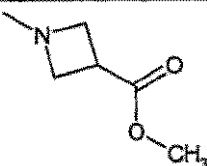
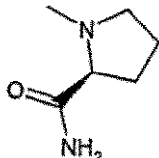
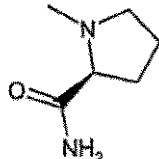
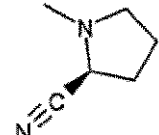
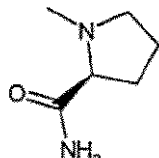


でもある式 I の化合物を下記表 6 に示し、その製造法を後記する。本表はまた質量分析データを含む。実施例は遊離形である。

【 0 1 5 5 】

【表 1 3】

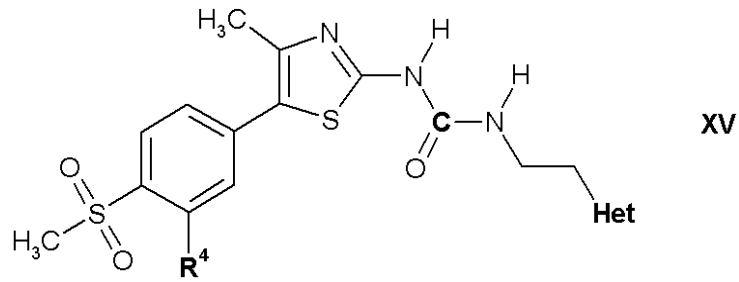
表 6

実施例	R ⁴		M/s MH ⁺
72	F		427.1
73	F		436.13
74	F		428.13
75	F		395.11
76	H		409.17
77	-CF ₃		477.16
78	-CF ₃		459.13
78a			475.17

【 0 1 5 6 】

式XV

【化 2 1】



でもある式 I の化合物を下記表 7 に示し、その製造法を後記する。本表はまた質量分析データを含む。実施例は遊離形である。

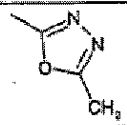
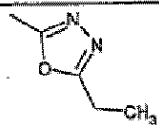
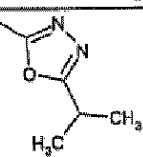
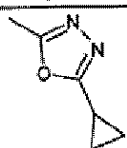
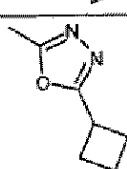
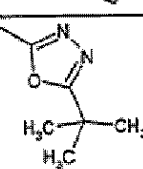
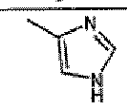
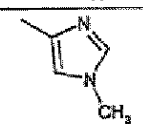
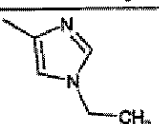
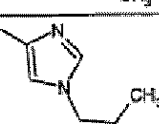
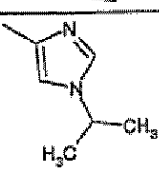
【 0 1 5 7】

【表 1 4】

表 7

実施例	R ⁴	Het	M/s MH ⁺
79	F		481.1
80	F		440.0
81	F		454.2
82	F		468.19
83	F		268.18
84	F		466.13
85	F		482.2
86	F		483.23

【表 15】

実施例	R ⁴	Het	M/s MH ⁺
87	F		-
88	F		440.12
89	F		454.25
90	F		468.16
91	F		466.10
92	F		480.14
93	F		482.14
94	F		424.18
95	F		438.16
96	F		452.17
97	F		466.22
98	F		466.22
99	F		480.25

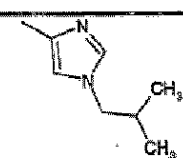
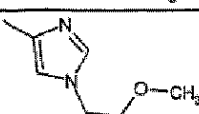
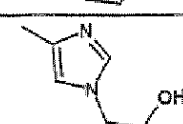
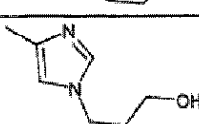
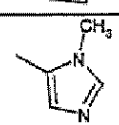
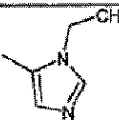
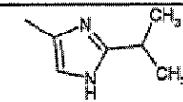
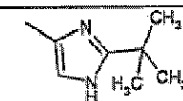
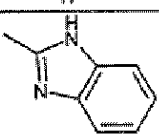
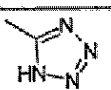
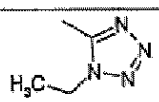
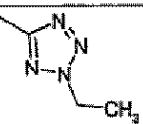
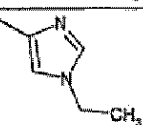
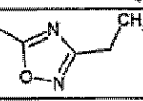
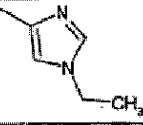
10

20

30

40

【表 16】

実施例	R ⁴	Het	M/s MH ⁺
100	F		480.26
101	F		482.24
102	F		468.24
103	F		482.24
104	F		438.20
105	F		452.17
105a	F		466.23
106	F		480.26
107	F		474.89
108	F		426.18
109	F		454.17
110	F		454.15
111	-CF ₃		502.19
112	Cl		470.11
113	Cl		468.18

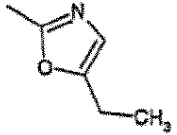
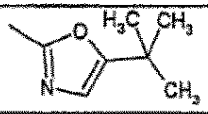
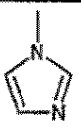
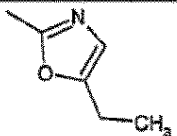
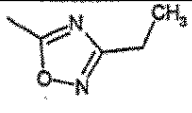
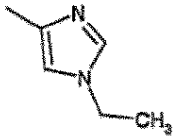
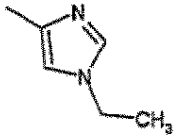
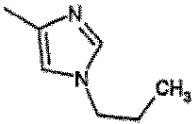
10

20

30

40

【表 17】

実施例	R ⁴	Het	M/s MH ⁺
114	-CN		460.2
115	-CN		488.10
116			501.20
117			502.10
118			500.29
119	-CN		459.24
120	H		448.14

【0158】

具体的実施例の製造：

表5および6に列記の実施例を製造するためのアミンは市販されているか、標準法により製造する。表3に例示し、表7に列記の実施例の化合物の製造のために使用するアミンのいくつかは市販されておらず、その製造法は上記である。表7のいくつかの実施例は、表4に列記の中間体から製造する。

【0159】

イミダゾール-ウレア中間体(B)およびアミン(C)からのウレア実施例の製造法：

アミン(0.12 mmol)の乾燥DMF(0.12 mmol)溶液を、イミダゾールウレア中間体(0.11 mmol)のDMF(1.0 ml)溶液/懸濁液に添加する。トリエチルアミンを、とりわけ一方または両方の出発物質が塩として存在しているとき、反応速度を速めるために添加してよい(1.1等量 Et₃N / 1当量塩)。反応混合物を必要であれば、透明溶液が得られるまで超音波処理する。反応を、室温から70 °Cの間で、出発物質が消費されるまで進行させる(30分から24時間)。完了したとき、混合物を真空中で濃縮し、溶媒を除去する。生成物を、簡便には、粗樹脂をTHF(2 ml)に溶解し、これにTHF(2 ml)で予め膨張させたポリマー支持イソシアネート(Argonaut Technologies、0.5 g、1.10 mmol)を添加することにより、精製する。反応混合物を重力下に樹脂を通し、溶媒を真空中で除去して、表題化合物を得る。あるいは、生成物を、標準法、例えば結晶化、クロマトグラフィーまたはHPLCにより精製する。

【0160】

典型的な実施例は下記の通りである：

実施例 1 1 4

1 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア

イミダゾール - 1 - カルボン酸[5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド(中間体 B D)(0 . 0 5 g、 1 . 2 9 mmol) の攪拌している D M F (1 . 5 ml) 溶液に、不活性雰囲気下、2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチルアミン(アミン)(0 . 0 1 8 g、 1 . 2 9 mmol)、続いてトリエチルアミン(0 . 0 2 ml、 0 . 1 4 mmol) を添加する。反応混合物を 7 0 で 2 . 5 時間加熱し、次いで室温に冷却する。溶媒を真空で除去し、得られた粗残渣を T H F に溶解し、0 . 5 g ポリマー支持イソシアネート樹脂(T H F で予洗) を通す。溶液を真空で濃縮し、粗残渣を D C M に溶解し、水、塩水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、再び真空で濃縮する。エーテルでのトリチュレートにより、表題化合物を黄色固体として得る。

【 0 1 6 1 】

実施例 9 7 - 1 0 3 の化合物は、中間体 D A - D G (表 3) から製造する。典型的な実施例は下記の通りである：

実施例 9 7

1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア

5 - オキソ - 2 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1 , 5 - c]ピリジン - 2 - イウムプロマイド(中間体 D A)(0 . 2 1 4 g、 0 . 8 3 mmol) および 5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン(中間体 A A)(0 . 1 5 g、 0 . 5 5 mmol) および E t ₃ N (0 . 4 8 ml、 3 . 3 mmol) の攪拌している混合物を、1 2 0 で 2 日間加熱する。室温に冷却後、混合物を E t O A c (5 0 ml) で希釈し、水、続いて塩水で洗浄する。有機抽出物を乾燥させ(M g S O ₄)、溶媒を除去して、固体を得る。D C M : M e O H (9 5 : 5) で溶出するシリカクロマトグラフィーでの精製により、表題化合物(0 . 0 6 g、 2 5 %) を得る。

【 0 1 6 2 】

実施例 1 2 0 まで(実施例 1 2 0 を含む)の全ての他の化合物は、同様に製造する。これらの化合物は、すなわち、表 5 から：1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - ウレア(実施例 1)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - エチル) - ウレア(実施例 2)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - メトキシ - プロピル) - ウレア(実施例 3)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - ウレア(実施例 4)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ウレア(実施例 5)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メチルスルファニル - エチル) - ウレア(実施例 6)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチル] - ウレア(実施例 7)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ウレア(実施例 8)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - ウレア(実施例 9)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド(実施例 1 0)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレ

イド} - プロピオン酸 *tert* - ブチルエステル(実施例 11)、1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 12)、{ 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - 酢酸 *tert* - ブチルエステル(実施例 13)、1 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 14)、(S) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - メチル - プロピオンアミド(実施例 15)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア(実施例 16)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ウレア(実施例 17)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - プロポキシ - エチル) - ウレア(実施例 18)、2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N,N - ジメチル - アセトアミド(実施例 19)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N,N - ジメチル - プロピ
 オンアミド(実施例 20)、N - エチル - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオンアミ
 ド(実施例 21)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 -
 メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - 2,2 - ジメチル - プロピオンアミド
 (実施例 22)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4
 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン - アミド(実施例 23)、3
 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾ
 ール - 2 - イル] - ウレイド} - 2 - メチル - プロピオン酸 *tert* - ブチルエステル(実
 施例 24)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4
 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレア(実施例 25
)、N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - { 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 -
 トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プ
 ロピオン - アミド(実施例 26)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメ
 チル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イルメチル
 - ウレア(実施例 27)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェ
 ニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メトキシ - エチル) - ウレア(
 実施例 28)、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - 3
 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実
 施例 29)、1 - (4 - ヒドロキシ - ブチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリ
 フルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 30)
 、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル
 - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - メトキシ - プロピル) - ウレア(実施例 31)、1 - [
 5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾ
 ール - 2 - イル] - 3 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - ウレア(
 実施例 32)、1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル -
 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実
 施例 33)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリ - フルオロメチル - フェニル) -
 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - メチルスルファニル - プロピル) - ウレ
 ア(実施例 34)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル)
] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3
 - イル) - ウレア(実施例 35)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメ
 チル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - メチル - ピロリ

ジン - 2 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 3 6)、1 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチル] - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 3 7)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - ウレア(実施例 3 8)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア(実施例 3 9)、3 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 4 0)、1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 4 1)、1 - (2 - シアノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 4 2)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル) - ウレア(実施例 4 3)、N - (4 - {3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - ブチル) - アセトアミド(実施例 4 4)、(R) - 2 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸メチルエステル(実施例 4 5)、(S) - 2 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸メチルエステル(実施例 4 6)、{3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - 酢酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 4 7)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - ウレア(実施例 4 8)、(S) - 2 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - メチル - プロピオンアミド(実施例 4 9)、(S) - 2 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸エチルエステル(実施例 5 0)、(S) - 2 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸メチルエステル(実施例 5 1)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア(実施例 5 2)、{3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - 酢酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 5 3)、1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 5 4)、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 5 5)、1 - (4 - ヒドロキシ - ブチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 5 6)、1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ウレア(実施例 5 7)、3 - {3 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド(実施例 5 8)、3 - {3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 5 9)、1 - (2 - シアノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 6 0)、3 - {3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 6 1)、3 - {3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニ

ル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N,N - ジメチル - プロピオンアミド(実施例 6 2)、2 - { 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N,N - ジメチル - アセトアミド(実施例 6 3)、1 - (2 - シアノ - エチル) - 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 6 4)、3 - { 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオンアミド(実施例 6 5)、1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - ウレア(実施例 6 6)、{ 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - 酢酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 6 7)、1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ウレア(実施例 6 8)、1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ウレア(実施例 6 9)、1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - ウレア(実施例 7 0)、3 - { 3 - [5 - (3 - クロロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル(実施例 7 1)、および 1 - (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 7 1 a) ;

【 0 1 6 3 】

表 6 から : ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - { [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド } (実施例 7 2)、1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] - ピリジン - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド(実施例 7 3)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - アゼチジン - 3 - カルボン酸メチルエステル(実施例 7 4)、3 - シアノ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド(実施例 7 5)、ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - { [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド } (実施例 7 6)、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチル - ウレア(実施例 7 7)、2 - シアノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 [5 - (4 - メタン - スルホニル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド(実施例 7 8)および (S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - { [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド } (実施例 7 8 a) ;

【 0 1 6 4 】

および表 7 から : 1 - [2 - (5 - t e r t - ブチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 7 9)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 8 0)、1 - [2 - (3 - エチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 8 1)、1 - [2 - (3 - エチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 8 2)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) -

10

20

30

40

50

4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4]オキサ
 ジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 83)、1 - [2 - (3 - シクロプロピル
 - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メ
 タン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 8
 4)、1 - [2 - (3 - tert - ブチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - エチ
 ル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾ
 ール - 2 - イル] - ウレア(実施例 85)、1 - [2 - (3 - ジメチルアミノメチル - [1, 2,
 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 86)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - メチル - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレ
 ア(実施例 87)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メ
 チル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール -
 2 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 88)、1 - [2 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - オキサ
 ジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フ
 ェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 89)、1 - [5 - (3 - フ
 ルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 -
 [2 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア(
 実施例 90)、1 - [2 - (5 - シクロプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)
 - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル
 - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 91)、1 - [2 - (5 - シクロ - ブチル - [1,
 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンス
 ルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 92)、1 -
 [2 - (5 - tert - ブチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 -
 [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール -
 2 - イル] - ウレア(実施例 93)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フ
 ェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イ
 ル) - エチル] - ウレア(実施例 94)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル -
 フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダ
 ザゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 95)、1 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミ
 ダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 96)、1 - [5 - (3 - フル
 オロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 97)、
 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール
 - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル]
 - ウレア(実施例 98)、1 - [2 - (1 - ブチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチ
 ル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾ
 ール - 2 - イル] - ウレア(実施例 99)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホ
 ニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - イソブチル - 1
 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 100)、1 - [5 - (3 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - {2 -
 [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル} - ウレア(
 実施例 101)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチ
 ル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1H - イミダ
 ザゾール - 4 - イル] - エチル} - ウレア(実施例 102)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 -
 メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - {2 - [1 - (3 -
 ヒドロキシ - プロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル} - ウレア(実施
 例 103)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル -
 チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチ

ル] - ウレア(実施例 104)、1 - [2 - (3 - エチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 105)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 105a)、1 - [2 - (2 - tert - ブチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 106)、1 - [2 - (1H - ベンゾ - イミダゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 107)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 108)、1 - [2 - (1 - エチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 109)、1 - [2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 110)、1 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (4 - メタンスルホニル - 3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 111)、1 - [5 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (3 - エチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 112)、1 - [5 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 113)、1 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 114)、1 - [2 - (5 - tert - ブチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 115)、1 - [2 - (5 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 116)、1 - [2 - (3 - エチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 117)、1 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 118)、1 - [5 - (3 - シアノ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 119)、および 1 - [5 - (4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 120)である。

【0165】

式XVI

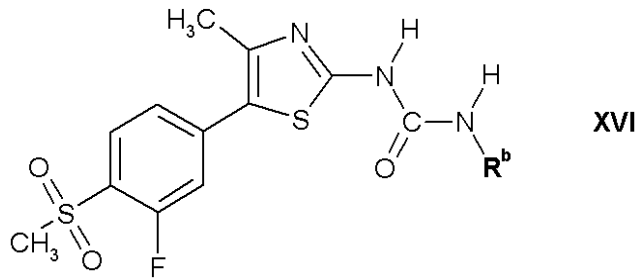
10

20

30

40

【化 2 2】



でもある式 I の化合物を下記表 8 に示し、その製造法を後記する。本表はまた質量分析データを含む。実施例は遊離形である。

【 0 1 6 6】

【表 1 8】

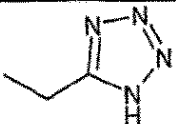
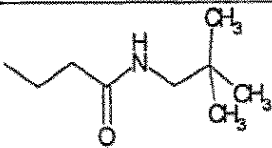
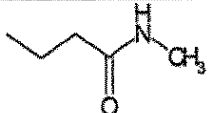
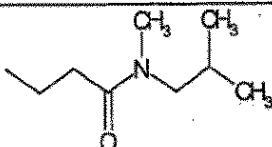
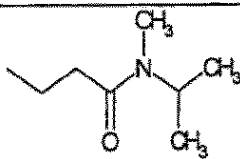
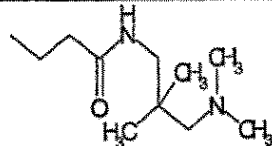
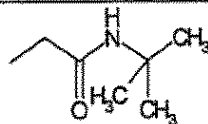
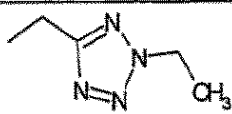
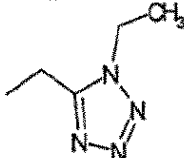
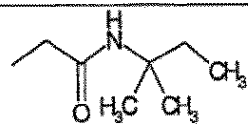
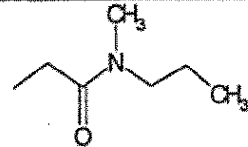
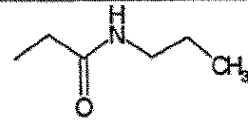
表 8

実施例	R ^b	M/s MH ⁺
121		457.1
122		474.2
123		446.2

20

30

【表 19】

実施例	R ^b	M/s MH ⁺
124		412.1
125		471.2
126		415.1
127		471.2
128		457.2
129		514.2
130		443.2
131		440.2
132		440.2
133		457.2
134		443.2
135		429.2

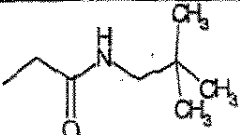
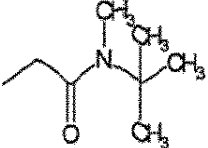
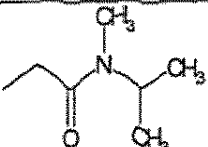
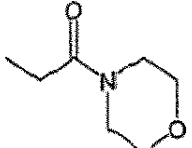
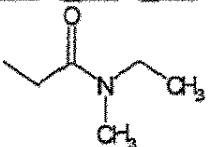
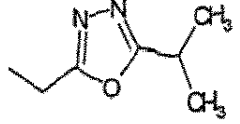
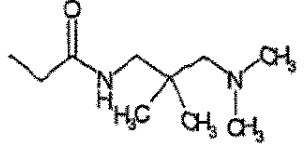
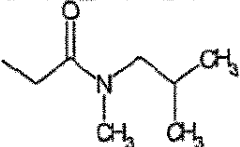
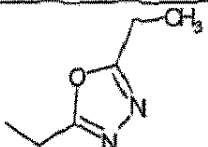
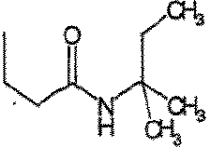
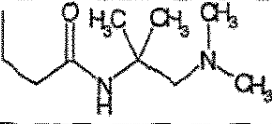
10

20

30

40

【表 20】

実施例	R ^b	M/s MH ⁺
136		457.2
137		457.1
138		443.1
139		457.0
140		429.0
141		454.2
142		500.2
143		457.2
144		440.1
145		471.2
146		500.2

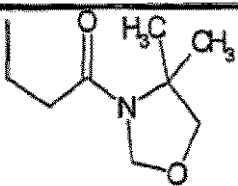
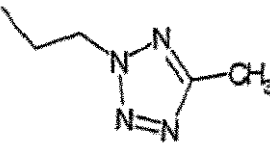
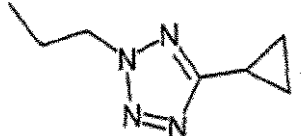
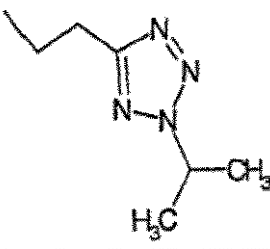
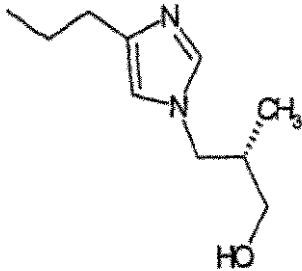
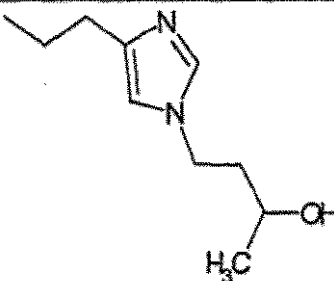
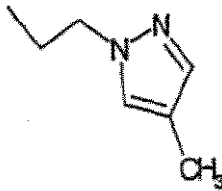
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例	R ^b	M/s MH ⁺
147		485.3
148		440.2
149		466.1
150		468.1
151		424.1
152		496.2
153		496.2
154		438.1

実施例 1 2 1

N - tert - ブチル - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド

工程 1 : (2 - tert - ブチルカルバモイル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチル エステル :

3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (0.5 g、2.64 mmol) の D C M (5 ml) 溶液を、不活性雰囲気下、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンザトリアゾール (0.108 g、0.79 mmol)、続いて水溶性カルボジイミド (0.491 g、3.17 mmol) および tert - ブチルアミン (0.305 ml、2.91 mmol) で処理する。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いでクエン酸 (10 ml、0.5 M) を溶液に添加し、D C M (2 × 10 ml) で抽出する。合わせた有機層を塩水 (10 ml) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させる。濾過後、溶媒を真空で除去して、表題化合物を油状物として得る。

【 0 1 6 8 】

工程 2 : 3 - アミノ - N - tert - ブチル - プロピオンアミド :

(2 - tert - ブチルカルバモイル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチル エステル (0.65 g、2.64 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3.5 ml) に溶解し、室温で不活性雰囲気下、3 時間攪拌する。溶媒を真空で除去して、表題化合物を T F A 塩として得て、それを粗いまま次工程に使用する :

【 0 1 6 9 】

工程 3 : N - tert - ブチル - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド :

3 - アミノ - N - tert - ブチル - プロピオンアミド (0.075 g、0.29 mmol) (工程 2) のの攪拌している D M F (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.092 ml、0.66 mmol)、続いてイミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (0.1 g、0.26 mmol) を添加する。室温で一晩攪拌後、溶媒を真空で除去し、残渣を酢酸エチル (10 ml) に溶解する。この有機部分を水 (2 × 10 ml)、塩水 (1 × 10 ml) で洗浄する。乾燥 (M g S O ₄) 後、混合物をシリカに吸着させ、酢酸エチルで溶出してクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得る。

【 0 1 7 0 】

実施例 1 2 2 から 1 5 4 の化合物は、上記の詳述したイミダゾール - ウレア中間体 (B) およびアミン (C) からのウレア実施例の製造のための一般法を使用してそれに準じて製造する。

【 0 1 7 1 】

実施例 1 2 2 から 1 5 4 のこれらの化合物は、すなわち、1 - (4, 4 - ジエトキシ - ブチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア (実施例 1 2 2)、1 - (4, 4 - ジメトキシ - ブチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア (実施例 1 2 3)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ウレア (実施例 1 2 4)、N - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド (実施例 1 2 5)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - メチル - プロピオンアミド (実施例 1 2 6)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - イソブチル - N - メチル - プロピオンアミド (実施例 1 2 7)、3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - N - イソプロピル - N - メチル - プロピオンアミド (実施例 1 2 8)、N - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル -

10

20

30

40

50

ル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオンアミド(実施例 129)、N - tert - ブチル - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - アセトアミド(実施例 130)、1 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 131)、1 - (1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 132)、N - (1, 1 - ジメチル - プロピル) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - アセトアミド(実施例 133)、2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - メチル - N - プロピル - アセトアミド(実施例 134)、2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - プロピル - アセトアミド(実施例 135)、N - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - アセトアミド(実施例 136)、N - tert - ブチル - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - メチル - アセトアミド(実施例 137)、2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - イソプロピル - N - メチル - アセトアミド(実施例 138)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - ウレア(実施例 139)、N - エチル - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - メチル - アセトアミド(実施例 140)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - ウレア(実施例 141)、N - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - アセトアミド(実施例 142)、2 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - N - イソブチル - N - メチル - アセトアミド(実施例 143)、1 - (5 - エチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 144)、N - (1, 1 - ジメチル - プロピル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオンアミド(実施例 145)、N - (2 - ジメチルアミノ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 3 - { 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド} - プロピオンアミド(実施例 146)、1 - [3 - (4, 4 - ジメチル - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 147)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 148)、1 - [2 - (5 - シクロプロピル - テトラゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレア(実施例 149)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 150)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - ウレア(実施例 151)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - {

10

20

30

40

50

2 - [1 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - ウレア(実施例 1 5 2)、1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - ウレア(実施例 1 5 3)、および 1 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタン - スルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - エチル] - ウレア(実施例 1 5 4)である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04

(72)発明者 イアン・ブルース

英国オールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ジュディ・フォックス・ヘイラー

英国オールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 カトリーヌ・ルブラン

英国オールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ダーレン・マーク・レ・グランド

英国オールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 クライブ・マッカーシー

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 6 バーゼル、リヒトシュトラッセ 3 5、ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特許第 4 4 0 8 7 0 1 (J P , B 2)

特表 2 0 0 2 - 5 2 8 5 3 8 (J P , A)

特表平 0 7 - 5 0 2 0 1 4 (J P , A)

国際公開第 0 2 / 0 1 0 1 6 2 (W O , A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 0 9 6 3 5 (J P , A)

国際公開第 0 1 / 0 9 8 2 7 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 277/48

C07D 417/12-417/14

C07D 471/04

A61K 31/426-31/5377

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)