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

特許第5290524号
(P5290524)

(45)発行日　平成25年9月18日(2013.9.18)　(24)登録日　平成25年6月14日(2013.6.14)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 277/20	(2006.01)	C07D 277/46	CSP
C07D 277/46	(2006.01)	C07D 417/14	
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 277/48	
C07D 277/48	(2006.01)	A61K 31/427	
A61K 31/427	(2006.01)	A61K 31/454	

請求項の数 31　(全 163 頁)　最終頁に続く

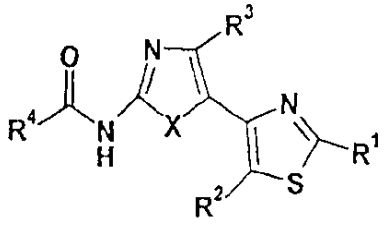
(21)出願番号　特願2006-548315 (P2006-548315)
(86)(22)出願日　平成17年1月11日 (2005.1.11)
(65)公表番号　特表2007-517835 (P2007-517835A)
(43)公表日　平成19年7月5日 (2007.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/050102
(87)国際公開番号　WO2005/068444
(87)国際公開日　平成17年7月28日 (2005.7.28)
審査請求日　平成19年10月31日 (2007.10.31)
(31)優先権主張番号　04100083.7
(32)優先日　平成16年1月12日 (2004.1.12)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　309025524
メルク　セローノ　ソシエテ　アノニム
スイス国，ボー，１２６７　クワンサン，
サントル　アンデュストリエル
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100111903
弁理士　永坂　友康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】チアゾール誘導体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）のチアゾール誘導体
【化１】



(I)

［式中、R^1は式－NR^5R^6の部分であり；
R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよび

C_2～C_6－アルキニルから選択され；
R^4は、H、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルおよびNR^8R^9｛式中、R^8およびR^9は独立して、H、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルおよびC_1～C_6－アルキルアシルオキシから選択される｝から選択され；
R^6は、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルおよびC_1～C_6－アルキルアシルアミノから選択され；
XはSおよびOから選択され、
前記C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、C_1～C_6－アルキルアシルオキシ、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、およびC_1～C_6－アルキルアシルアミノは独立して、任意に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、C_1～C_6－アルキルシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、アミノ、アミノスルホニル、アンモニウム、アシルアミノ、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、スルフィニル、スルホニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバマート、スルファニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプトおよびニトロからなる群から選択される１つ～５つの置換基で置換される］
又はその互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーとしてのその光学活性な形態、若しくはそのラセミ体形態。
【請求項２】
R^2がHである、請求項１に記載のチアゾール誘導体。
【請求項３】
R^3がメチルである、請求項１に記載のチアゾール誘導体。
【請求項４】
R^4が、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載のチアゾール誘導体。
【請求項５】
R^5がHであり、かつ、R^6が、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシおよびC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキルおよびC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキルから選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載のチアゾール誘導体。
【請求項６】
R^1が－NR^5R^6であり；R^2がHであり；R^3がメチルであり；R^4が、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル；C_2～C_6－アルキニルおよび－NR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、H、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル；C_2～C_6－アルキニルおよびC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、R^5がHであり、かつ、R^6が、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアシルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキルおよびC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキルから選択され、かつ、XがSである、請求項１～５のいずれか１項に記載のチアゾール誘導体。

【請求項７】
R^1が－NR^5R^6であり；R^2がＨであり；R^3がメチルであり；R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル；C_2～C_6－アルキニルおよび－NR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル；C_2～C_6－アルキニルおよびC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され；R^5がＨであり、かつ、R^6が、ヘテロシクロアルキルおよびC_3～C_8－シクロアルキルから選択され、かつ、Ｘがｓである、請求項１～６のいずれか１項に記載チアゾール誘導体。
【請求項８】
R^1が－NR^5R^6であり；R^2がＨであり；R^3がメチルであり；R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル；C_2～C_6－アルキニルおよび－NR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル；C_2～C_6－アルキニルおよびC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、かつ、Ｘがｓである、請求項１～６のいずれか１項に記載のチアゾール誘導体。
【請求項９】
以下の群：
Ｎ－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロヘキシルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３，３－ジエトキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，２－ジエトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニン；
４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（アセチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ

－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ～３～－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンアミド；
Ｎ－［２－（シクロペンチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロプロピルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（シアノメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（イソブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－（シクロプロピルメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート、
から選択される、チアゾール誘導体。

【請求項１０】
以下の群：
Ｎ－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

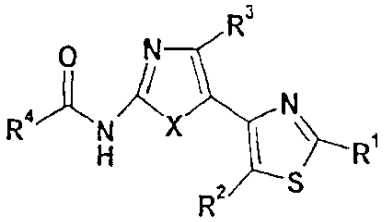
Ｎ－［２－（シクロヘキシルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３，３－ジエトキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，２－ジエトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニン；
４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（アセチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ～３～－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンアミド；
Ｎ－［２－（シクロペンチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロプロピルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（シアノメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（イソブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

Ｎ－（２－｛［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－（シクロプロピルメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート、
から選択される、チアゾール誘導体。

【請求項１１】

医薬品を調製するための式（Ｉ）のチアゾール誘導体

【化２】



(I)

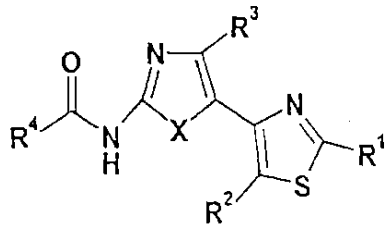
［式中、R^1は式－NR^5R^6の部分であり；
R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルから選択され；
R^4は、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルおよびNR^8R^9｛式中、R^8およびR^9は独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルおよびC_1～C_6－アルキルアシルオキシから選択される｝から選択され；
R^6は、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアシルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルおよびC_1～C_6－アルキルアシルアミノから選択され；
Ｘは ＳおよびＯから選択され、
前記C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、C_1～C_6－アルキルアシルオキシ、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、

C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、およびC_1～C_6－アルキルアシルアミノは独立して、任意に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、C_1～C_6－アルキルシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、アミノ、アミノスルホニル、アンモニウム、アシルアミノ、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、スルフィニル、スルホニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバマート、スルファニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプトおよびニトロからなる群から選択される１つ～５つの置換基で置換される］
又はその互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーとしてのその光学活性な形態、若しくはそのラセミ体形態の使用。

【請求項１２】

自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害の予防および／または処置のための医薬品を調製するための、式（Ｉ）のチアゾール誘導体

【化３】



(I)

［式中、R^1は式－NR^5R^6の部分であり；
R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルから選択され；
R^4は、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニルおよびNR^8R^9｛式中、R^8およびR^9は独立して、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルから選択される｝から選択され；
R^6は、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、アリールC_1～C_6－アルキル、ヘテロアリールC_1～C_6－アルキル、C_3～C_8－シクロアルキルC_1～C_6－アルキルおよびC_3～C_8－ヘテロシクロアルキルC_1～C_6－アルキルから選択され；ＸはＳおよびＯから選択され、
前記C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、C_1～C_6－アルキルアシルオキシ、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、およびC_1～C_6－アルキルアシルアミノは独立して、任意に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、C_1～C_6－

アルキルシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、アミノ、アミノスルホニル、アンモニウム、アシルアミノ、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、スルフィニル、スルホニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバマート、スルファニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプトおよびニトロからなる群から選択される１つ～５つの置換基で置換される］
又その互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーとしてのその光学活性な形態、若しくはそのラセミ体形態あるいはそれらの混合物の使用。
【請求項１３】
前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチングトン病、ＣＮＳ傷害、卒中または虚血性状態を含む群において選択される、請求項１２に記載の使用。
【請求項１４】
前記疾患が、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、肺炎、血栓症、あるいは脳の感染症／炎症、例えば、髄膜炎または脳炎を含む群において選択される、請求項１２に記載の使用。
【請求項１５】
前記疾患が、アテローム性動脈硬化、心臓の肥厚、心筋細胞機能不全、高血圧または血管収縮を含む群において選択される、請求項１２に記載の使用。
【請求項１６】
前記疾患が、慢性閉塞性肺疾患、アナフィラキシーショック線維症、乾癬、アレルギー性疾患、喘息、卒中または虚血性状態、虚血－再灌流、血小板凝集／活性化、骨格筋の萎縮／肥厚、癌組織における白血球動員、血管形成、浸襲・転移、急性および慢性の細菌感染症およびウイルス感染症、敗血症、移植、移植片拒絶、糸球体硬化症、糸球体腎炎、進行性腎線維症、肺における内皮傷害および上皮傷害、または、肺気道炎症を含む群において選択される、請求項１２に記載の使用。
【請求項１７】
前記浸襲・転移がメラノーマ又はカポジ肉腫である、請求項１６に記載の使用。
【請求項１８】
ＰＩ３キナーゼ活性の調節のための請求項１２～１６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１９】
前記ＰＩ３キナーゼ活性の調節がＰＩ３キナーゼ活性の阻害である、請求項１８に記載の使用。
【請求項２０】
ＰＩ３キナーゼがＰＩ３Ｋγである、請求項１８又は１９に記載の使用。
【請求項２１】
自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害の予防および／または処置のための医薬品を調製するための：
３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸；
４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸；
Ｎ－［２－（ベンジルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－２－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チア

ゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド；
Ｎ－［２－（｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド
Ｎ－（２－アミノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－アニリノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（６－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド：
Ｎ－｛２－［（２－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロヘキシルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－

チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ホルムアミド；
エチルＮ－（｛［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アミノ｝カルボニル）－β－アラニナート；
Ｎ－｛４－メチル－５－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－１，３－チアゾール－４－イル］－１，３－オキサゾール－２－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３，３－ジエトキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，２－ジエトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－オキソ－２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチルアミノ］－［４，５’］ビチアゾリル－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニン；
５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラート；
４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸；
Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンズアミド；
３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンゼンカルボキシミド酸；
Ｎ－２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデ

ン）メチル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（ピリジン－２－イルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（｛３－［（２－ヒドロキシエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（｛４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（アミノスルホニル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－４－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（メチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－（５－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（アセチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ～３～－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

Ｎ－２－［（６－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（６－シアノピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－５－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロペンチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロプロピルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－４，５’－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（シアノメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（イソブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－［２－（｛３－［（ブチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－｛２－（シクロプロピルメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（シクロブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
メチル（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；
メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニナート；
メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシナート；
メチル３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパノアート；
３－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸；
メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート；
メチル（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；
Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア；
Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア；
Ｎ－（２－アニリノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア；
Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝ウレア；
Ｎ－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
メチル（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；
Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニン；
Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシン；
３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸；
Ｎ－｛２－［（４－エトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－メチルフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］プロパンアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（２，６－ジメトキシピリミジン－４－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－エチルフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ブロモフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（アミノスルホニル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－アセチルフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（ジメチルアミノ）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド、
の群から選択される、チアゾール誘導体の使用。

【請求項２２】

前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチングトン病、ＣＮＳ傷害、卒中または虚血性状態を含む群において選択される、請求項２１に記載の使用。

【請求項２３】

前記疾患が、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、肺炎、血栓症、あるいは脳の感染症／炎症、例えば、髄膜炎または脳炎を含む群において選択される、請求項２１に記載の使用。

【請求項２４】

前記疾患が、アテローム性動脈硬化、心臓の肥厚、心筋細胞機能不全、高血圧または血管収縮を含む群において選択される、請求項２１に記載の使用。

【請求項２５】

前記疾患が、慢性閉塞性肺疾患、アナフィラキシーショック線維症、乾癬、アレルギー

性疾患、喘息、卒中または虚血性状態、虚血－再灌流、血小板凝集／活性化、骨格筋の萎縮／肥厚、癌組織における白血球動員、血管形成、浸襲・転移、急性および慢性の細菌感染症およびウイルス感染症、敗血症、移植、移植片拒絶、糸球体硬化症、糸球体腎炎、進行性腎線維症、肺における内皮傷害および上皮傷害、または、肺気道炎症を含む群において選択される、請求項２１に記載の使用。

【請求項２６】

前記浸襲・転移がメラノーマ又はカポジ肉腫である、請求項２５に記載の使用。

【請求項２７】

ＰＩ３キナーゼ活性の調節のための請求項２１～２５のいずれか１項に記載の使用。

【請求項２８】

前記ＰＩ３キナーゼ活性の調節がＰＩ３キナーゼ活性の阻害である、請求項２７に記載の使用。

【請求項２９】

ＰＩ３キナーゼがＰＩ３Ｋγである、請求項２７又は２８に記載の使用。

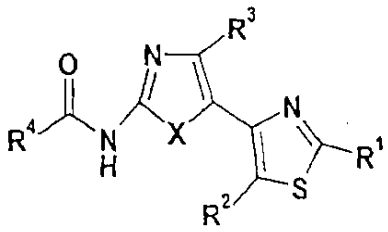
【請求項３０】

請求項１～１０のいずれか１項に記載の少なくとも１つのチアゾール誘導体及び医薬として許容されるそれらの担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項３１】

自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害の予防および／または処置のための医薬組成物であって、式（Ｉ）のチアゾール誘導体

【化４】



(I)

［式中、R^1は式－NR^5R^6の部分であり；
R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルから選択され；
R^4は、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニルおよびNR^8R^9｛式中、R^8およびR^9は独立して、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニルおよびC_2～C_6－アルキニルから選択される｝から選択され；
R^6は、Ｈ、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、アリールC_1～C_6－アルキル、ヘテロアリールC_1～C_6－アルキル、C_3～C_8－シクロアルキルC_1～C_6－アルキルおよびC_3～C_8－ヘテロシクロアルキルC_1～C_6－アルキルから選択され；ＸはＳおよびＯから選択され、
前記C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、C_1～C_6－アルキルアシルオキシ、C_1～C_6－アルキルアルコキシ、C_3～C_8－シクロアルキル、C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、

C_1～C_6－アルキルC_3～C_8－ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアシル、C_1～C_6－アルキルカルボキシ、C_1～C_6－アルキルアミノ、C_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、およびC_1～C_6－アルキルアシルアミノは独立して、任意に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、C_1～C_6－アルキルシクロアルキル、C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、アミノ、アミノスルホニル、アンモニウム、アシルアミノ、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、スルフィニル、スルホニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバマート、スルファニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプトおよびニトロからなる群から選択される１つ～５つの置換基で置換される］
又その互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーとしてのその光学活性な形態、若しくはそのラセミ体形態あるいはそれらの混合物を含んで成る医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、アレルギー、喘息、膵炎、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、癌、精子の運動性、移植片拒絶または肺傷害を処置および／または予防するための式（Ｉ）のチアゾール誘導体の使用に関連する。具体的には、本発明は、ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の活性または機能を調節（とりわけ、阻害）するためのチアゾール誘導体に関連する。

【背景技術】

【０００２】

ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）は、細胞増殖、細胞生存、血管化、膜輸送、グルコース輸送、神経突起成長、膜の波打ち、過酸化物産生、アクチン再編成および走化性において非常に重要なシグナル伝達の役割を有する（Ｃａｎｔｌｅｙ、２０００、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２９６、１６５５～１６５７およびＶａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋ ｅｔ ａｌ．、２００１、Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、７０、５３５～６０２）。

【０００３】

ＰＩ３Ｋの用語は一群の脂質キナーゼに与えられ、このファミリーは、哺乳動物では、それらの構造およびそれらの基質特異性に従って３つのサブファミリーに分けられる８個の同定されたＰＩ３Ｋからなる。

【０００４】

クラスＩ群のＰＩ３Ｋは２つのサブグループ（クラスＩＡおよびクラスＩＢ）からなる。

【０００５】

クラスＩＡは、その本質的成分が、８５ｋＤａの調節ユニット（これは、Ｓｒｃ相同性２（ＳＨ２）ドメインが他のタンパク質のホスホチロシン残基と相互作用することを介してタンパク質－タンパク質の様々な相互作用に関わる）と、１１０ｋＤａの触媒作用サブユニットとである。３つの触媒作用形態（ｐ１００α、ｐ１１０βおよびｐ１１０δ）および５つの調節イソ型（ｐ８５α、ｐ８５β、ｐ５５γ、ｐ５５αおよびｐ５０α）がこのクラスについては存在する。

【０００６】

クラスＩＢはヘテロ二量体Ｇタンパク質のＧタンパク質βγサブユニットによって刺激される。クラスＩＢの唯一の特徴づけられたメンバーは、ＰＩ３Ｋγ（１０１ｋＤａの調節タンパク質（ｐ１０１）と複合体化したｐ１１０γ触媒作用サブユニット）である。
クラスＩＩのＰＩ３Ｋは、αイソ型、βイソ型およびγイソ型から構成され、これらは約１７０ｋＤａであり、Ｃ末端のＣ２ドメインの存在によって特徴づけられる。
クラスＩＩＩのＰＩ３Ｋはホスファチジルイノシトール特異的３－キナーゼを含む。

進化的に保存されたイソ型のｐ１１０αおよびｐ１１０βは至るところで発現し、一方、δおよびγは、造血細胞系、平滑筋細胞、筋細胞および内皮細胞においてより特異的に発現する（Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．、１９９７、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｓｃｉ．、２２（７）、２６７～７２）。それらの発現はまた、疾患状況だけでなく、細胞タイプ、組織タイプおよび刺激に依存する誘導的様式で調節されていると考えられる。

【０００７】

ＰＩ３Ｋは、リン脂質のシグナル伝達に関与する酵素であり、様々な細胞外シグナル（例えば、増殖因子、マイトジェン、インテグリン（細胞－細胞の相互作用）、ホルモン、サイトカイン、ウイルスおよび神経伝達物質など）に応答して活性化され、また同様に、他のシグナル伝達分子による細胞内の交差調節（クロストーク、この場合、最初のシグナルにより、様々なシグナルを細胞内のシグナル伝達事象によってＰＩ３Ｋに別の段階で伝えるいくつかの平行した経路が活性化され得る）（例えば、小さいＧＴＰａｓｅ、キナーゼまたはホスファターゼなど）によって活性化される。

【０００８】

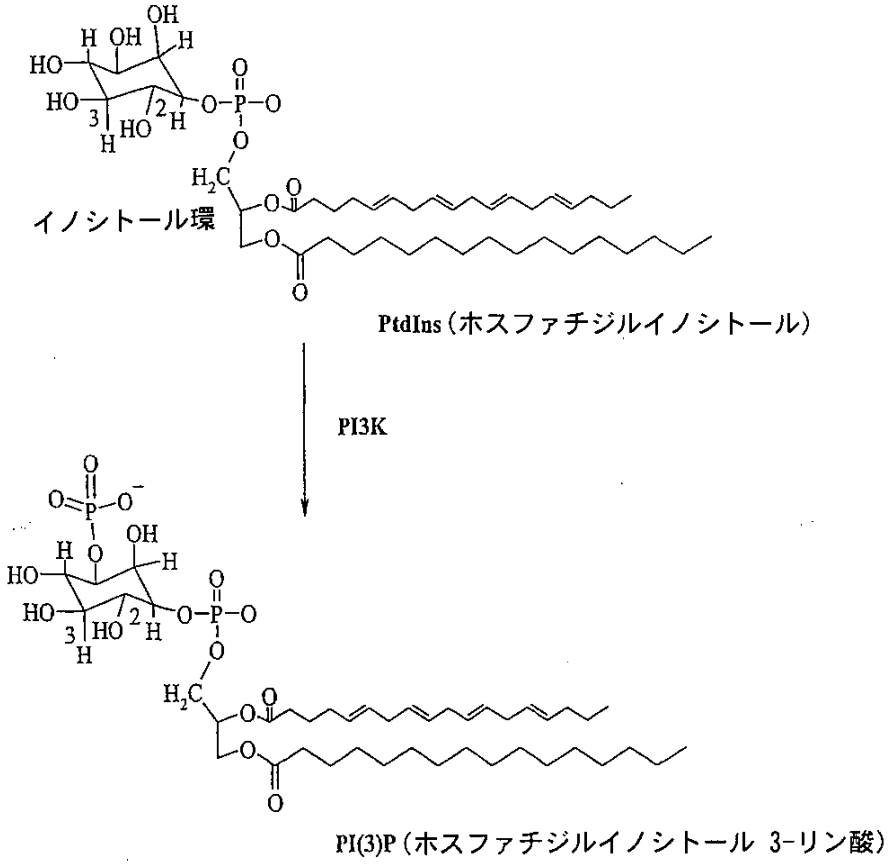
ホスファチジルイノシトール（ＰｔｄＩｎｓ）は、真核細胞における細胞内イノシトール脂質のための基本的な構築用成分であり、そのリン酸基を介してジアシルグリセロールに連結されたＤ－ミオイノシトール－１－リン酸（Ｉｎｓ１Ｐ）からなる。ＰｔｄＩｎｓのイノシトール頭部基は５つの遊離のヒドロキシ基を有しており、これらのうちの３つが異なる組合せで細胞内でリン酸化されることが見出されている。ＰｔｄＩｎｓおよびそのリン酸化された誘導体はまとめてイノシトールリン脂質またはホスホイノシチド（ＰＩ）と呼ばれる。８個のＰＩ種が真核細胞において記録されている（Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．、２００１、上記）。ＰＩは全てが膜に存在し、キナーゼ、ホスファターゼおよびリパーゼに対する基質である。

【０００９】

インビトロでは、ＰＩ３Ｋは３つの異なる基質（すなわち、ホスファチジルイノシトール（ＰｔｄＩｎｓ）、ホスファチジルイノシトール－ｔ４－リン酸（ＰＩ（４）Ｐ）およびホスファチジルイノシトール－４，５－二リン酸（ＰＩ（４，５）$Ｐ_2$））においてイノシトール環の３－ヒドロキシル基をリン酸化し、３つの脂質生成物（すなわち、ホスファチジルイノシトール３－一リン酸（ＰＩ（３）Ｐ）、ホスファチジルイノシトール３，４－二リン酸（ＰＩ（３，４）$Ｐ_2$）およびホスファチジルイノシトール３，４，５－三リン酸（ＰＩ（３，４，５）$Ｐ_3$））をそれぞれもたらす（下記のスキームＡを参照のこと）。

【００１０】

【化１】



スキームＡ

【００１１】
クラスＩのＰＩ３Ｋに対する好ましい基質はＰＩ（４，５）P_2である。クラスＩＩのＰＩＫは、ＰＩ（４）ＰおよびＰＩ（４，５）P_2よりも、基質としてＰｔｄＩｎｓに対する強い好みを有する。クラスＩＩＩのＰＩ３Ｋは、インビボでは基質としてＰｔｄＩｎｓを使用することができるだけであり、細胞におけるほとんどのＰＩ（３）Ｐの生成に関わっていると考えられる（Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．、２００１、上記）。

【００１２】
ホスホイノシチドの細胞内シグナル伝達経路は、シグナル伝達分子（細胞外リガンド、刺激、受容体二量体化、異種受容体（例えば、受容体チロシンキナーゼ）によるトランス活性化）が、原形質膜内に一体化しているＧタンパク質結合型膜貫通受容体に結合し、ＰＩ３Ｋの活性化をもたらすことにより開始される。

【００１３】
活性化されると、ＰＩ３Ｋは膜リン脂質のＰＩ（４，５）P_2をＰＩ（３，４，５）P_3に変換し、その後、ＰＩ（３，４，５）P_3は５’－特異的なホスホイノシチドホスファターゼによってホスホイノシチドの別の３’リン酸化形態にさらに変換され得る。従って、ＰＩ３Ｋの酵素活性は、細胞内のシグナル伝達におけるセカンドメッセンジャーとして機能する２つの３’－ホスホイノシチドサブタイプの生成を直接的または間接的のいずれかでもたらす（Ｌｅｓｌｉｅ　ｅｔ　ａｌ．、２００１、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．、１０１（８）、２３６５～８０；Ｋａｔｓｏ　ｅｔ　ａｌ．、２００１、Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｃｅ

ｌｌ Ｄｅｖ．Ｂｉｏｌ．、１、６１５～７５およびＴｏｋｅｒ ｅｔ ａｌ．、２００２、Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．５９（５）、７６１～７９）。

【００１４】

ＰｔｄＩｎｓのリン酸化生成物のセカンドメッセンジャーが作用する際の役割は、細胞増殖、細胞分化、細胞成長、細胞サイズ、細胞生存、アポトーシス、接着、細胞の運動性、細胞遊走、走化性、浸襲、細胞骨格の再編成、細胞形状の変化、小胞輸送および代謝経路にとって不可欠なシグナル伝達経路を含めて、様々なシグナル伝達経路に関与している（Ｓｔｅｉｎ、２０００、Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．Ｔｏｄａｙ、６（９）、３４７～５７）。走化性、すなわち、化学的誘引物質（これはまたケモカインとも呼ばれる）の濃度勾配に向かった細胞の方向付けられた運動が、多くの重要な疾患（例えば、炎症／自己免疫性、神経変性、血管形成、浸襲／転移および創傷治癒など）では関与している（Ｗｙｍａｎ ｅｔ ａｌ．、２０００、Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ、２１（６）、２６０～４；Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．、２０００、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２８７（５４５５）、１０４９～５３；Ｈｉｒｓｃｈ ｅｔ ａｌ．、２００１、ＦＡＳＥＢ Ｊ．１５（１１）、２０１９～２１およびＧｅｒａｒｄ ｅｔ ａｌ．、２００１、Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２（２）、１０８～１５）。

【００１５】

従って、ＰＩ３キナーゼの活性化は、細胞の成長、分化およびアポトーシスをはじめとする様々な細胞応答に関与していると考えられる（Ｐａｒｋｅｒ ｅｔ ａｌ．、１９９５、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｂｉｏｌｏｇｙ、５、５７７～９９；Ｙａｏ ｅｔ ａｌ．、１９９５、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２６７、２００３～０５）。

【００１６】

近年の生化学的研究により、クラスＩのＰＩ３Ｋ（例えば、クラスＩＢイソ型のＰＩ３Ｋγ）が二重特異的なキナーゼ酵素であること、すなわち、クラスＩのＰＩ３Ｋが基質としての他のタンパク質のリン酸化（分子内調節機構としての自己リン酸化を含む）を誘導することができるので、クラスＩのＰＩ３Ｋが脂質キナーゼ活性（ホスホイノシチドのリン酸化）ならびにタンパク質キナーゼ活性の両方を示すことが明らかにされた。

【００１７】

ＰＩ３Ｋは、白血球活性化の数多くの態様に関与しているようである。ｐ８５に関連したＰＩ３キナーゼ活性が、抗原に対する応答におけるＴ細胞活性化のための重要な同時刺激分子であるＣＤ２８の細胞質ドメインと物理的に関連することが示されている（Ｐａｇｅｓ ｅｔ ａｌ．、１９９４、Ｎａｔｕｒｅ、３６９、３２７～２９）。これらの作用は、インターロイキン－２（ＩＬ－２）（重要なＴ細胞増殖因子）をはじめとする数多くの遺伝子の転写における増大に関連づけられている（Ｆｒａｓｅｒ ｅｔ ａｌ．、１９９１、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２５１、３１３～１６）。ＰＩ３キナーゼとより長く反応することができるようなＣＤ２８の変異はＩＬ２の産生を開始させない。このことは、Ｔ細胞活性化におけるＰＩ３キナーゼについての非常に重要な役割を示唆している。

【００１８】

ＰＩ３Ｋが不可欠な役割を果たす細胞プロセスには、アポトーシスの抑制、アクチン骨格の再編成、心筋細胞の成長、グリコーゲン合成のインスリンによる刺激、ＴＮＦα媒介による好中球の初回免疫刺激、および過酸化物生成、ならびに、内皮細胞への白血球の遊走および接着が含まれる。

【００１９】

ＰＩ３Ｋγが、ＪＮＫ活性をＧβ－γに依存して調節する媒介因子として同定されている（この場合、Ｇβ－γはヘテロ三量体Ｇタンパク質のサブユニットである）（Ｌｏｐｅｚ－Ｉｌａｓａｃａ ｅｔ ａｌ．、１９９８、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７３（５）、２５０５～８）。

【００２０】

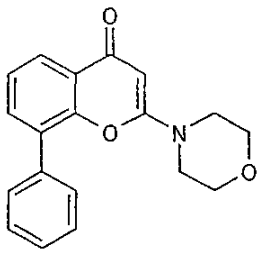
近年では、ＰＩ３Ｋγが、様々なＧ（ｉ）共役受容体を介して炎症性シグナルを中継することが記載され（Ｌａｆｆａｒｇｕｅ ｅｔ ａｌ．、２００２、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ、

１６（３）、４４１～５１）、また、マスト細胞機能、白血球の状況における刺激、免疫学に対するその中心には、例えば、様々なサイトカイン、ケモカイン、アデノシン類、抗体、インテグリン、凝集因子、増殖因子、ウイルスまたはホルモンが含まれることが記載されている（Ｌａｗｌｏｒ　ｅｔ　ａｌ．、２００１、Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｓｃｉ．、１１４（Ｐｔ　１６）、２９０３～１およびＳｔｅｐｈｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．、２００２、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．１４（２）、２０３～１３）。
酵素ファミリーの個々のメンバーに対する特異的な阻害剤は、それぞれの酵素の機能を解明するための有益なツールを提供する。

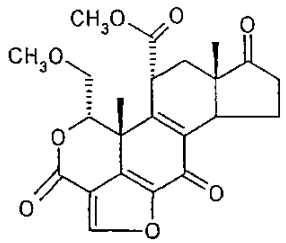
【００２１】

ＬＹ２９４００２およびウォルトマンニンの２つの化合物（下記参照）がＰＩ３キナーゼ阻害剤として広く使用されている。これらの化合物は、クラスＩのＰＩ３キナーゼの４つのメンバーを区別しないので、非特異的なＰＩ３Ｋ阻害剤である。

【化２】



LY 294002



ウォルトマンニン

【００２２】

クラスＩの様々なＰＩ３キナーゼのそれぞれに対するウォルトマンニンのIC_{50}値は１ｎＭ～１０ｎＭの範囲にあり、これらのＰＩ３キナーゼのそれぞれに対するＬＹ２９４００２についてのIC_{50}値は約１５μＭ～２０μＭであり（Ｆｒｕｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．、１９９８、Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、６７、４８１～５０７）、同様に、ＣＫ２タンパク質キナーゼに対しては５ｍＭ～１０ｍＭであり、ホスホリパーゼに対してはある程度の阻害活性である。

【００２３】

ウォルトマンニンは、ＰＩ３Ｋ酵素の触媒作用ドメインに共有結合的に結合することによってＰＩ３Ｋ活性を不可逆的に阻害する菌類代謝物である。ウォルトマンニンによるＰＩ３Ｋ活性の阻害は細胞外因子に対するその後の細胞応答をなくす（Ｔｈｅｌｅｎ　ｅｔ　ａｌ．、１９９４、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、９１、４９６０～６４）。ウォルトマンニンを用いた実験では、造血系譜の細胞（具体的には、好中球、単球および白血球の他のタイプ）におけるＰＩ３Ｋ活性が、急性および慢性の炎症に関連する非記憶免疫応答の多くに関与することが示される。

【００２４】

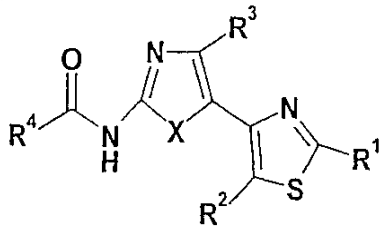
ウォルトマンニンを使用した研究に基づいて、ＰＩ３キナーゼ機能もまた、Ｇタンパク質共役受容体を介する白血球シグナル伝達のいくつかの態様に要求されることは明らかである（Ｔｈｅｌｅｎ　ｅｔ　ａｌ．、１９９４）。そのうえ、ウォルトマンニンおよびＬＹ２９４００２は好中球の遊走および過酸化物の放出を阻止することが示されている。しかしながら、これらの化合物はＰＩ３Ｋの様々なイソ型を区別しないので、どの特定のＰＩ３Ｋイソ型がこれらの現象に関与しているかは依然として不明である。

【００２５】

いくつかの結果は、ＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、ＬＹ２９４００２）がある種の細胞毒性剤（例えば、パクリタキセル）のインビボ抗腫瘍活性を増大させ得ることを示している（

Ｇｒａｎｔ、２００３、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｄｒｕｇｓ、６（１０）、９４６～９４８）。
【００２６】
近年では、５－フェニルチアゾール誘導体がＰＩ３Ｋ阻害剤として新しく開発されている（国際特許出願公開ＷＯ０３／０７２５５７）。
【００２７】
いくつかの広範囲の疾患におけるＰＩ３Ｋ経路の関連性が大きいことにより、ＰＩＫの阻害剤（選択的阻害剤を含む）を開発することの必要性が強調されている。
【発明の開示】
【００２８】
ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）に関連する障害の処置および／または防止のために好適である物質を提供することが本発明の目的の１つである。
【００２９】
自己免疫障害および／または炎症性障害の処置および／または防止のために好適である物質を提供することもまた本発明の目的である。
【００３０】
心臓血管疾患の処置および／または防止のために好適である物質を提供することもまた本発明の目的である。
【００３１】
神経変性障害の処置および／または防止のために好適である物質を提供することもまた本発明の目的である。
【００３２】
細菌感染症およびウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶、肺傷害、呼吸器疾患ならびに虚血状態から選択される障害の処置および／または防止のために好適である物質を提供することもまた本発明の目的である。
【００３３】
とりわけ、哺乳動物（特に、ヒト）における疾患状態でのホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の活性または機能を調節（特に、阻害）することができる化学化合物を提供することが本発明の目的である。
【００３４】
さらに、自己免疫、炎症性障害、心臓血管疾患、神経変性障害、細菌感染症およびウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶、肺傷害、呼吸器疾患ならびに虚血状態から選択される障害を処置するための新しいカテゴリーの医薬製剤を提供することが本発明の目的である。
【００３５】
最後に、自己免疫、炎症性障害、心臓血管疾患、神経変性障害、細菌感染症およびウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害、呼吸器疾患ならびに虚血状態から選択される障害を処置および／または防止するための方法を提供することが本発明の目的である。
【００３６】
第１の態様において、本発明は、医薬品として使用される式（Ｉ）のチアゾール誘導体

【化３】



(I)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9およびＸは下記の詳細な記載において定義される）を提供する。

【００３７】

第２の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を医薬として許容される賦形剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。第３の局面において、本発明は、ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）に関連する自己免疫、炎症性障害、心臓血管疾患、神経変性障害、細菌感染症およびウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害、呼吸器疾患および虚血状態、ならびに他の疾患および障害から選択される障害を緩和、防止および／または処置することを含む様々な治療のために有用な医薬組成物を調製するための式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。

【００３８】

第３の態様において、本発明は、ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）に関連する自己免疫、炎症性障害、心臓血管疾患、神経変性障害、細菌感染症およびウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害、呼吸器疾患および虚血状態、ならびに他の疾患および障害から選択される障害に罹患している患者を処置するための方法を提供する。この方法は、式（Ｉ）による化合物を投与することを含む。

【００３９】

第４の態様において、本発明は、ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）に関連する自己免疫、炎症性障害、心臓血管疾患、神経変性障害、細菌感染症およびウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害、呼吸器疾患および虚血状態、ならびに他の疾患および障害に由来する障害を処置するための医薬製剤を調製するための本発明によるチアゾールの使用を提供する。

【００４０】

第５の態様において、本発明は式（Ｉ）のチアゾール誘導体（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9およびＸは詳細な記載において定義される）を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００４１】

下記の段落は、本発明による化合物を構成する様々な化学的成分の定義を提供しており、また、別途明示的に述べられる定義により、より広い定義が与えられない限り、本明細書および請求項の全体において一貫して適用されることが意図される。

【００４２】

「C_1～C_6－アルキル」は、１個～６個の炭素原子を有する一価のアルキル基を示す。この用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチルおよびｎ－ヘキシルなどの基によって例示される。

【００４３】

「アリール」は、６個～１４個の炭素原子からなる不飽和の芳香族炭素環基で、１つだけの環を有する不飽和の芳香族炭素環基（例えば、フェニル）、または、多数の縮合した

環を有する不飽和の芳香族炭素環基（例えば、ナフチル）を示す。アリールには、フェニル、ナフチルおよびフェナントレニルなどが含まれる。

【００４４】

「C_1～C_6－アルキルアリール」は、アリール置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、ベンジルおよびフェネチルなどが含まれる。

【００４５】

「ヘテロアリール」は単環ヘテロ芳香族基あるいは二環または三環の縮合環ヘテロ芳香族基を示す。ヘテロ芳香族基の具体的な例には、任意に置換されたピリジル、ピロリル、ピリミジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾール、１，３，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、ベンゾフリル、［２，３－ジヒドロ］ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド［３，４－ｂ］ピリジル、ピリド［３，２－ｂ］ピリジル、ピリド［４，３－ｂ］ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニルまたはベンゾキノリルが含まれる。

【００４６】

「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」は、ヘテロアリール置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、２－フリルメチル、２－チエニルメチルおよび２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチルなどが含まれる。

【００４７】

「C_2～C_6－アルケニル」は、好ましくは、２個～６個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも１つまたは２つの部位がアルケニル不飽和であるアルケニル基を示す。好ましいアルケニル基には、エテニル（－ＣＨ＝CH_2）およびｎ－２－プロペニル（アリル、－CH_2ＣＨ＝CH_2）などが含まれる。

【００４８】

「C_2～C_6－アルケニルアリール」は、アリール置換基を有するC_2～C_6－アルケニル基を示し、これには、２－フェニルビニルなどが含まれる。

【００４９】

「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」は、ヘテロアリール置換基を有するC_2～C_6－アルケニル基を示し、これには、２－（３－ピリジニル）ビニルなどが含まれる。

【００５０】

「C_2～C_6－アルキニル」は、好ましくは、２個～６個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも１つまたは２つの部位がアルキニル不飽和であるアルキニル基を示し、好ましいアルキニル基には、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）およびプロパルギル（－CH_2Ｃ≡ＣＨ）などが含まれる。

【００５１】

「C_2～C_6－アルキニルアリール」は、アリール置換基を有するC_2～C_6－アルキニル基を示し、これには、フェニルエチニルなどが含まれる。

【００５２】

「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」は、ヘテロアリール置換基を有するC_2～C_6－アルキニル基を示し、これには、２－チエニルエチニルなどが含まれる。

【００５３】

「C_3～C_8－シクロアルキル」は、３個～８個の炭素原子からなる飽和した炭素環基で、１つの環を有する飽和炭素環基（例えば、シクロヘキシル）、または、多数の縮合した

環を有する飽和炭素環基（例えば、ノルボルニル）を示す。C_3～C_8－シクロアルキルには、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルなどが含まれる。

【００５４】

「ヘテロシクロアルキル」は、３個までの炭素原子が、Ｏ、Ｓ、ＮＲ（式中、Ｒは水素またはメチルとして定義される）からなる群から選ばれるヘテロ原子によって置換される上記定義によるC_3～C_8－シクロアルキル基を示す。ヘテロシクロアルキルには、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、１－メチルピペラジン、モルホリンおよびテトラヒドロフランなどが含まれる。

【００５５】

「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」は、シクロアルキル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、シクロヘキシルメチルおよびシクロペンチルプロピルなどが含まれる。

【００５６】

「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、２－（１－ピロリジニル）エチル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピペリジニルエチルおよびテトラヒドロフラニルメチルなどが含まれる。

【００５７】

「カルボキシ」は基－Ｃ（Ｏ）ＯＨを示す。

【００５８】

「C_1～C_6－アルキルカルボキシ」は、カルボキシ置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、２－カルボキシエチルなどが含まれる。

【００５９】

「アリールカルボキシ」は、カルボキシ置換基を有するアリール基を示し、これには、カルボン酸、ヒドロキサム酸、アミド、１－（４－ベンジルピペラジン）カルボニル、Ｎ－（アミノ酢酸メチルエステル）カルボニル、Ｎ－（アミノ酢酸）カルボニル、Ｎ－（３－アミノプロピオン酸メチルエステル）カルボニルおよびＮ－（３－アミノプロピオン酸）カルボニルなどが含まれる。

【００６０】

「アシル」は基－Ｃ（Ｏ）Ｒ（式中、Ｒには、「C_1～C_6－アルキル」、「アリール」「ヘテロアリール」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」が含まれる）を示す。

【００６１】

「C_1～C_6－アルキルアシル」は、アシル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、２－アセチルエチルなどが含まれる。

【００６２】

「C_1～C_6－アルキルアシル」は、アシル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、アセチルおよびベンゾイルなどが含まれる。

【００６３】

「アリールアシル」は、アシル置換基を有するアリール基を示し、これには、２－アセチルフェニルなどが含まれる。

【００６４】

「ヘテロアリールアシル」は、アシル置換基を有するヘテロアリール基を示し、これには、２－アセチルピリジルなどが含まれる。

【００６５】

「C_3～C_8－（ヘテロ）シクロアルキルアシル」は、アシル置換基を有する３員～８員のシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基を示し、これには、４－アセチルピペリジンおよび４－ベンゾイルピペリジンなどが含まれる。

【００６６】

「アシルオキシ」は、基－ＯＣ（Ｏ）Ｒ（式中、Ｒには、Ｈ、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニル」、「$Ｃ_3$～$Ｃ_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」「ヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルシクロアルキル」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」などが含まれる）を示す。

【００６７】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアシルオキシ」は、アシルオキシ置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル基を示し、これには、アミノ－プロピオン酸エチルエステルなどが含まれる。

【００６８】

「アルコキシ」は基－Ｏ－Ｒ（式中、Ｒには、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」が含まれる）を示す。好ましいアルコキシ基には、例として、メトキシ、エトキシおよびフェノキシなどが含まれる。

【００６９】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアルコキシ」は、アルコキシ置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル基を示し、これには、メトキシおよびメトキシエチルなどが含まれる。

【００７０】

「アルコキシカルボニル」は基－Ｃ（Ｏ）ＯＲ（式中、Ｒには、Ｈ、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」などが含まれる）を示す。

【００７１】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアルコキシカルボニル」は、アルコキシカルボニル置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_5$－アルキル基を示し、これには、２－（ベンジルオキシカルボニル）エチルなどが含まれる。

【００７２】

「アミノカルボニル」は基－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’（式中、Ｒ、Ｒ’のそれぞれには、独立して、水素または$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールまたは「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」などが含まれる）を示す。

【００７３】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアミノカルボニル」は、アミノカルボニル置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル基を示し、これには、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチルなどが含まれる。

【００７４】

「アリールアミノカルボニル」は、アミノカルボニル置換基を有するアリール基を示し、これには、アミノアセチルなどが含まれる。

【００７５】

「アシルアミノ」は基－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’（式中、Ｒ、Ｒ’のそれぞれには、独立して、水素、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニル」、「$Ｃ_3$～$Ｃ_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」「ヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルシクロアルキル」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」などが含まれる）を示す。

【００７６】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアシルアミノ」は、アシルアミノ置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アル

キル基を示し、これには、２－（プロピオニルアミノ）エチルなどが含まれる。

【００７７】

「ウレイド」は基－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’Ｒ”（式中、Ｒ、Ｒ’、Ｒ”のそれぞれが独立して、水素、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニル」、「$Ｃ_3$～$Ｃ_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルシクロアルキル」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」であり、また、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、任意に、３員～８員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる）を示す。

【００７８】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルウレイド」は、ウレイド置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル基を示し、これには、２－（Ｎ’－メチルウレイド）エチルなどが含まれる。

【００７９】

「カルバマート」は基－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ’（式中、Ｒ、Ｒ’のそれぞれが独立して、水素、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニル」、「$Ｃ_3$～$Ｃ_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニルヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルシクロアルキル」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」である）を示す。

【００８０】

「アミノ」は基－ＮＲＲ’（式中、Ｒ、Ｒ’のそれぞれが独立して、水素または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」または「アリール」または「ヘテロアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、あるいは「シクロアルキル」、あるいは「ヘテロシクロアルキル」であり、また、ＲおよびＲ’は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、任意に、３員～８員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる）を示す。

【００８１】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアミノ」は、アミノ置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_5$－アルキル基を示し、これには、２－（１－ピロリジニル）エチルなどが含まれる。

【００８２】

「アンモニウム」は、正に荷電した基－$Ｎ^+$ＲＲ’Ｒ”（式中、Ｒ、Ｒ’、Ｒ”のそれぞれが独立して、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、あるいは「シクロアルキル」、あるいは「ヘテロシクロアルキル」であり、また、ＲおよびＲ’は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、任意に、３員～８員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる）を示す。

【００８３】

「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキニルアンモニウム」は、アンモニウム置換基を有する$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル基を示し、これには、２－（１－ピロリジニル）エチルなどが含まれる。

【００８４】

「ハロゲン」は、フルオロ原子、クロロ原子、ブロモ原子およびヨード原子を示す。

「スルホニルオキシ」は基－$ＯＳＯ_2$－Ｒ（式中、Ｒは、Ｈ、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」、ハロゲンにより置換された「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキル」（例えば、－$ＯＳＯ_2$－$ＣＦ_3$基）、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニル」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルキニル」、「$Ｃ_3$～$Ｃ_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルアリール」または「$Ｃ_1$～$Ｃ_6$－アルキルヘテロアリール」、「$Ｃ_2$～$Ｃ_6$－アルケニルアリ

ール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」から選択される）を示す。

【００８５】

「C_1～C_6－アルキルスルホニルオキシ」は、スルホニルオキシ置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を示し、これには、２－（メチルスルホニルオキシ）エチルなどが含まれる。

【００８６】

「スルホニル」は基－SO_2－Ｒ（式中、Ｒは、Ｈ、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキル」、ハロゲンにより置換された「C_1～C_6－アルキル」（例えば、－SO_2－CF_3基）、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」から選択される）を示す。

【００８７】

「C_1～C_6－アルキルスルホニル」は、スルホニル置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を示し、これには、２－（メチルスルホニル）エチルなどが含まれる。

【００８８】

「スルフィニル」は基－Ｓ（Ｏ）－Ｒ（式中、Ｒは、Ｈ、「C_1～C_6－アルキル」、ハロゲンにより置換された「C_1～C_6－アルキル」（例えば、－ＳＯ－CF_3基）、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」から選択される）を示す。

【００８９】

「C_1～C_6－アルキルスルフィニル」は、スルフィニル置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を示し、これには、２－（メチルスルフィニル）エチルなどが含まれる。

【００９０】

「スルファニル」は基－Ｓ－Ｒ（式中、Ｒには、Ｈ、「C_1～C_6－アルキル」、ハロゲンにより置換された「C_1～C_6－アルキル」（例えば、－ＳＯ－CF_3基）、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」が含まれる）を示す。好ましいスルファニル基には、メチルスルファニルおよびエチルスルファニルなどが含まれる。

【００９１】

「C_1～C_6－アルキルスルファニル」は、スルファニル置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を示し、これには、２－（エチルスルファニル）エチルなどが含まれる。

【００９２】

「スルホニルアミノ」は基－ＮＲSO_2－Ｒ’（式中、Ｒ、Ｒ’のそれぞれには、独立して、水素、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロ

アリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」が含まれる）を示す。

【００９３】

「C_1～C_6－アルキルスルホニルアミノ」は、スルホニルアミノ置換基を有するC_1～C_5－アルキル基を示し、これには、２－（エチルスルホニルアミノ）エチルなどが含まれる。

【００９４】

「アミノスルホニル」は基SO_2－ＮＲＲ’（式中、Ｒ、Ｒ’のそれぞれには、独立して、水素、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「C_3～C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルアリール」または「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルケニルアリール」、「C_2～C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2～C_6－アルキニルアリール」、「C_2～C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」が含まれる）を示す。

【００９５】

「C_1～C_6－アルキルアミノスルホニル」は、アミノスルホニル置換基を有するC_1～C_6－アルキル基を示し、これには、２－（シクロヘキシルアミノスルホニル）エチルなどが含まれる。

【００９６】

「置換（された）または非置換」：個々の置換基の定義によって別途制約されない限り、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」などの上記で述べられた基は、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルアリール」、「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」、「アミノ」、「アンモニウム」、「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アルコキシカルボニル」、「ウレイド」、「アリール」、「カルバマート」、「ヘテロアリール」、「スルフィニル」、「スルホニル」、「アルコキシ」、「スルファニル」、「ハロゲン」、「カルボキシ」、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプトおよびニトロなどからなる群から選択される１つ～５つの置換基で任意に置換され得る。

【００９７】

「置換（された）」は、「C_1～C_6－アルキル」、「C_2～C_6－アルケニル」、「C_2～C_6－アルキニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルアリール」、「C_1～C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_1～C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」、「アミノ」、「アミノスルホニル」、「アンモニウム」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「スルフィニル」、「スルホニル」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「カルバマート」、「スルファニル」、「ハロゲン」、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプトおよびニトロなどからなる群から選択される１つ～５つの置換基で置換された基を示す。

【００９８】

「医薬として許容されるカチオン性塩または複合体」は、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、ならびに、有機アミンとの塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、Ｎ－Ｍｅ－Ｄ－グルカミン、Ｎ，Ｎ’－ビス（フェニルメチル）－１，２－エタン

ジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピペリジン、ベンザチン（Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、ベネタミン（Ｎ－ベンジルフェネチルアミン）、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン（２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール）、プロカイン、および、式－ＮＲＲ’Ｒ”のアミン（式中、Ｒ、Ｒ’、Ｒ”は独立して、水素、アルキルまたはベンジルである）などとの塩のような塩を定義することが意図される。特に好ましい塩はナトリウム塩およびカリウム塩である。

【００９９】

「医薬として許容される塩または複合体」は、所望される生物学的活性を保持する式（Ｉ）の下記化合物の塩または複合体を示す。そのような塩の例には、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸など）により形成される酸付加塩、および、有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン二スルホン酸、およびポリガラクツロン酸など）により形成される塩が含まれるが、これらに限定されない。前記化合物はまた、当業者によって知られている医薬として許容される第四級塩として投与することができ、そのような第四級アンモニウム塩には、具体的には、式－ＮＲ、Ｒ’、Ｒ”$^{+}Z^{-}$の第四級アンモニウム塩（式中、Ｒ、Ｒ’、Ｒ”は独立して、水素、アルキルまたはベンジル、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－アルキルアリール、C_1～C_6－アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、かつ、Ｚは対イオンであり、これには、クロリド、ブロミド、ヨージド、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホナート、メチルスルホナート、スルホナート、ホスファートまたはカルボキシラート（例えば、ベンゾアート、スクシナート、アセタート、グリコラート、マレアート、マラート、フマラート、シトラート、タルタラート、アスコルバート、シンナモアート、マンデロアートおよびジフェニルアセタートなど）が含まれる）が含まれる。

【０１００】

「医薬として活性な誘導体」は、被投与者に投与されたとき、本明細書中に開示される活性を直接的または間接的にもたらすことができる任意の化合物を示す。

【０１０１】

今回、本発明の化合物がホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の調節因子であることが見出された。ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）酵素が本発明の化合物によって阻害されるとき、ＰＩ３Ｋは、その酵素的作用、生物学的作用および／または薬理学的作用を発揮することができない。従って、本発明の化合物は、自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害の処置および防止において有用である。

【０１０２】

本発明による一般式（Ｉ）はまた、その互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーのようなその光学活性な形態、およびそのラセミ体形態、ならびに、それらの医薬として許容される塩を含む。式（Ｉ）の好ましい医薬として許容される塩には、医薬として許容される酸により形成される酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびパラ－トルエンスルホン酸塩がある。

【０１０３】

式（Ｉ）による化合物は、ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の活性を調節（とりわけ、阻害）するために好適である。従って、本発明の化合物はまた、ＰＩ３Ｋ（特に、ＰＩ３Ｋγ）により媒介される障害を処置および／または防止するために特に有用であると考えられる。前記処置はホスホイノシチド３－キナーゼの調節（とりわけ、阻害ま

たはダウンレギュレーション）を伴う。

【０１０４】

式（Ｉ）による化合物は医薬品としての使用に好適である。

【０１０５】

１つの実施形態において、本発明は、医薬品として使用するための式（Ｉ）のチアゾール誘導体

［式中、R^1は－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}および－ＳＯ$_2$Ｒ^{7}から選択され、好ましくは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり；

R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル（メチルを含む）、任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、および、任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニルから選択され；

R^4は、Ｈ、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル（メチルおよびエチルを含む）、任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、および、－ＮＲ^{8}Ｒ^9（式中、R^8およびR^9は独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアルコキシカルボニル（エチルプロパノアートを含む）、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアシルオキシ（アミノ－プロピオン酸エチルエステルを含む）から選択される）から選択され；

R^6は、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル（ｔ－ブチル、２－シアノエチル、２－シアノメチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシエチル、４－ヒドロキシブチル、２－メチルプロピル、２，２－ジメチルプロピルおよび１－メチルプロピルを含む）、

任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル（アリルおよび２－メチルアリルを含む）、

任意に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、

任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアルコキシ（メトキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）および３，３－ジエトキシプロピル、２，２－ジエトキシエチルを含む）、

任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアシル（メチレンフェニルケトンを含む）、

任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルカルボキシ（プロピオン酸、ブタン酸を含む）、

任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアシルアミノ（エチル－２－アセトアミドを含む）、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアミノ（２－ジメチルアミノエチル、３－ジメチルアミノプロピルを含む）、

任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアミノカルボニル（３－プロピオンアミドを含む）、任意に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアルコキシカルボニル（４－酪酸メチルエステルを含む）、

任意に置換されたアリール（任意に置換されたフェニル、例えば、フェニル、メトキシフェニル（例えば、２，５－ジメトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル）、アセチルアミノフェニル（例えば、４－アセチルアミノフェニル、２－アセチルアミノフェニル）、アミノフェニル、ジメチルアミノフェニル（例えば、４－ジメチルアミノフェニル）、ニトロフェニル（例えば、３－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、２－ニトロフェニル）、エチルフェニル（例えば、２－エチルフェニル）、メチルフェニル（例えば、２－メチルフェニル）、ブロモフェニル（例えば、４－ブロモフェニル）、クロロフェニル（例えば、４－クロロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル）、ヒドロキシフェニル（例えば、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、２－ヒドロキシフェニル）、シアノフェニル（例えば、４－シアノフェニル、３－シアノフェニル）、３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、ヒドロキサム酸フェニル、３－（Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）フェニル－４－イル、アセチルフェニル（例えば、３－アセチルフェニル、２－アセチルフェニル）、ベンジルピペラジンカルボニルフェニル（例えば、４－ベンジルピペラジン－１－イルカルボニルフェニル）、ヘテロアリールで任意に置換されたフェニル（例えば、オキサゾイルフェニル（例えば、３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル）、テトラゾリルフェニル（例えば、３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル、４－（１Ｈ－テトラゾー

ル－５－イル）フェニル）、オキサジアゾリルフェニル（例えば、３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル、３－（５－ヒドロキシ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル）、チアジアゾリルフェニル（例えば、３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル）など）、３－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチルフェニル、３－ヒドロキシエチルフェニル、３－ヒドロキシメチルフェニル、２－ヒドロキシエチルフェニルなどを含む）、
任意に置換されたアリールアミノスルホニル（例えば、ジメチルピリミジンアミノスルホニルフェニル（例えば、４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）、メチルイソオキサゾールアミノスルホニルフェニル（例えば、４－［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）、ジメトキシピリミジンアミノスルホニルフェニル（例えば、４－｛［（２，６－ジメトキシピリミジン－４－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）、ピリジニルアミノスルホニルフェニル（例えば、４－［（ピリジン－２－イルアミノ）スルホニル］フェニル）、アミノスルホニルフェニル（例えば、４－（アミノスルホニル）フェニル、３－（アミノスルホニル）フェニル、４－［（メチルアミノ）スルホニル］フェニル、４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル、３－［（ブチルアミノ）スルホニル］フェニル、４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル）など）、
任意に置換されたアリールスルホニル（例えば、３－［（２－ヒドロキシエタン）スルホニル］フェニル、３－（メタンスルホニル）フェニル、２－（メタンスルホニル）フェニルなど）、４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル、
任意に置換された縮合フェニル（例えば、ベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、１，１－ジオキソ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イルなど）、
任意に置換されたアリールアミノカルボニル（例えば、３－ヒドロキサム酸フェニル、３－（アミノカルボニル）フェニル、４－［Ｎ－（３－アミノプロピオン酸メチルエステル）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（アミノ酢酸メチルエステル）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（３－アミノプロピオン酸）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（アミノ酢酸）カルボニル］フェニル）、
任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキルカルボキシ（４－（酢酸）フェニル、３－（３－プロピオン酸）フェニルを含む）、
任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキルアシル（例えば、４－（酢酸メチルエステル）フェニル、４－（３－プロピオン酸メチルエステル）フェニル、３－（酢酸メチルエステル）フェニル、３－（３－プロピオン酸メチルエステル）フェニル）、
任意に置換されたヘテロアリール（任意に置換されたピリジン、例えば、ピリジン（例えば、２－ピリジン、３－ピリジン、４－ピリジン）、メトキシピリジン（例えば、６－メトキシピリジン－３－イル）、クロロピリジン（例えば、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－４－イル）、フルオロピリジン（例えば、２－フルオロピリジン－３－イル、６－フルオロピリジン－３－イル）、シアノピリジン（例えば、６－シアノピリジン－３－イル）、アセトアミドピリジン（例えば、６－アセトアミドピリジン－３－イル）、任意に置換された縮合ピリジン（例えば、キノリン－３－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イルなど）などを含む）、
任意に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル（任意に置換されたシクロヘキシル（例えば、２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル、シクロヘキシル）、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、インダン－２－イルを含む）、
任意に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアリール（ベンジル、２－フェニルエチル、２－（４－ヒドロキシフェニル）エチルおよび２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロアリール（ピリジン－３－イルメチル、ピリジン－４－イルメチル、２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル、２－（２－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－５－イル）エチル、３－（２－ヒドロキシ－１

，３，４－オキサジアゾール－５－イル）プロピルおよび３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピルを含む）、
任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキル$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}$－シクロアルキル（シクロプロピルメチルを含む）、
任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキルヘテロシクロアルキル（テトラヒドロフランメチル（例えば、テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、２－（モルホリン－４－イル）エチル、２－（ピロリジン－１－イル）エチル、２－（ピペリジン－１－イル）エチル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル、（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル、３－（１－ピロリジン－２－オン）プロピルを含む）から選択され；
あるいは、$Ｒ^{5}$および$Ｒ^{6}$は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環または芳香族環を形成し、これには、任意に置換されたピペリジン（例えば、ピペリジン、ヒドロキシエチルピペリジン（例えば、２－ヒドロキシエチルピペリジン－１－イル）、ピペリジンカルボキシラート（例えば、３－メチルカルボキシラートピペリジン－１－イル）など）、任意に置換されたピロリジン（ピロリジン、ヒドロキシピロリジン（例えば、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）を含む）、ピペラジン（例えば、４－メチルピペラジン－１－イル）およびモルホリン（例えば、モルホリン－４－イル）が含まれ；
$Ｒ^{7}$は、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルケニル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルキニル、および$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}$（式中、$Ｒ^{10}$および$Ｒ^{11}$は独立して、Ｈ、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルケニル、および、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルキニルから選択され、あるいは、$Ｒ^{10}$および$Ｒ^{11}$は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}$－ヘテロシクロアルキル）から選択され；
ＸはＯおよびＳから選択される］
ならびにこれらのチアゾール誘導体の異性体および混合物、を提供する。

【０１０６】

具体的な実施形態において、本発明は、$Ｒ^{1}$が$－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}$である式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１０７】

別の具体的な実施形態において、本発明は、$Ｒ^{2}$がＨである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１０８】

別の具体的な実施形態において、本発明は、$Ｒ^{3}$がメチルである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１０９】

別の具体的な実施形態において、本発明は、$Ｒ^{4}$が、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルケニル、および、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルキニルから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１０】

別の具体的な実施形態において、本発明は、$Ｒ^{4}$が$－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}$（式中、$Ｒ^{8}$および$Ｒ^{9}$が独立して、Ｈ、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルケニル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルキニル、および、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）であるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１１】

別の具体的な実施形態において、本発明は、$Ｒ^{5}$がＨであり、かつ、$Ｒ^{6}$が、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルケニル、任意に置換された$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$－アルキニル、任意に置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$－アルキルアルコキシ、任意に置換さ

れたC_1～C_6－アルキルアシル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルカルボキシ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシルアミノ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキルから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１２】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアリール、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロアリールから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１３】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキル、および、任意に置換されたヘテロアリールC_1～C_6－アルキルから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１４】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたアリール、および、任意に置換されたヘテロアリールから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１５】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたフェニルから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１６】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたピリジンから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１７】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、および、任意に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルから選択されるチアゾール誘導体を提供する。

【０１１８】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5およびR^6が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環または芳香族環を形成するチアゾール誘導体を提供する。

【０１１９】

別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5およびR^6が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、酸素原子を任意にさらに含有する任意に置換された５員～８員の飽和環を形成するチアゾール誘導体を提供する。

【０１２０】

別の具体的な実施形態において、本発明は、ビス－チアゾール誘導体、すなわち、ＸがＳである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１２１】

好ましい実施形態において、本発明は、R^1が－ＮR^5R^6であり、R^2がＨであり、R^3がメチルであり、R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、－ＮR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシル、任意に置換された

C_1～C_6－アルキルカルボキシ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシルアミノ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノカルボニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキルから選択され、かつ、ＸがＳである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１２２】

別の好ましい実施形態において、本発明は、R^1が－ＮR^5R^6であり、R^2がＨであり、R^3がメチルであり、R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、－ＮR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアリール、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロアリールから選択され、かつ、ＸがＳである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１２３】

別の好ましい実施形態において、本発明は、R^1が－ＮR^5R^6であり、R^2がＨであり、R^3がメチルであり、R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、－ＮR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、R^5がＨであり、かつ、R^6が～から選択される式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。別の具体的な実施形態において、本発明は、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたアリール（任意に置換されたフェニルを含む）、および、任意に置換されたヘテロアリール（任意に置換されたピリジンを含む）から選択され、かつ、ＸがＳであるチアゾール誘導体を提供する。

【０１２４】

別の好ましい実施形態において、本発明は、R^1が－ＮR^5R^6であり、R^2がＨであり、R^3がメチルであり、R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、－ＮR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、R^5がＨであり、かつ、R^6が、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、および、任意に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルから選択され、かつ、ＸがＳである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１２５】

別の好ましい実施形態において、本発明は、R^1が－ＮR^5R^6であり、R^2がＨであり、R^3がメチルであり、R^4が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、－ＮR^8R^9（式中、R^8およびR^9が独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニルから選択される）から選択され、R^5およびR^6が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環または芳香族環を形成し、かつ、ＸがＳである式（Ｉ）のチアゾール誘導体を提供する。

【０１２６】

別の実施形態において、本発明は、自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管

疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害の予防および／または処置のための医薬品を調製するための、式（Ｉ）のチアゾール誘導体
［R^1は－NR^5R^6および－SO_2R^7から選択され、好ましくは、－NR^5R^6から選択され；
R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル（メチルを含む）、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、および、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、
ならびに、－NR^8R^9（式中、R^8およびR^9は独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル（エチルプロパノアートを含む）、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシルオキシ（アミノ－プロピオン酸エチルエステルを含む）から選択され；
R^6は、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル（ｔ－ブチル、２－シアノエチル、シアノメチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシエチル、４－ヒドロキシブチル、２－イソブチル、２，２－ジメチルプロピルおよび１－メチルプロピルを含む）、
任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル（アリルおよび２－メチルプロパ－２－エン－１－イルを含む）、
任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシ（メトキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）、２，２－ジエトキシエチルおよび３，３－ジエトキシプロピルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシル（メチレンフェニルケトンを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルカルボキシ（プロピオン酸、ブタン酸を含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシルアミノ（エチル－２－アセトアミドを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノ（２－ジメチルアミノエチル、３－ジメチルアミノプロピルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノカルボニル（３－プロピオンアミドを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル（４－酪酸メチルエステルを含む）、
任意に置換されたアリール（任意に置換されたフェニル、例えば、フェニル、メトキシフェニル（例えば、２，５－ジメトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル）、アセチルアミノフェニル（例えば、４－アセチルアミノフェニル、２－アセチルアミノフェニル）、アミノフェニル、ジメチルアミノフェニル（例えば、４－ジメチルアミノフェニル）、ニトロフェニル（例えば、３－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、２－ニトロフェニル）、エチルフェニル（例えば、２－エチルフェニル）、メチルフェニル（例えば、２－メチルフェニル）、ブロモフェニル（例えば、４－ブロモフェニル）、クロロフェニル（例えば、４－クロロフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル）、ヒドロキシフェニル（例えば、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、２－ヒドロキシフェニル）、シアノフェニル（例えば、４－シアノフェニル、３－シアノフェニル）、３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、ヒドロキサム酸フェニル、３－（Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）フェニル－４－イル、アセチルフェニル（例えば、３－アセチルフェニル、２－アセチルフェニル）、ベンジルピペラジンカルボニルフェニル（例えば、４－ベンジルピペラジン－１－イルカルボニルフェニル）、ヘテロアリールで任意に置換されたフェニル（例えば、オキサゾリルフェニル（例えば、３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル）、テトラゾリルフェニル（例えば、３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル、４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）、オキサジアゾリルフェニル（例えば、３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル、３－（５－ヒドロキシ－１，２

，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル）、チアジアゾリルフェニル（例えば、３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル）など）、３－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチルフェニル、３－ヒドロキシエチルフェニル、３－ヒドロキシメチルフェニル、２－ヒドロキシエチルフェニルなどを含む）、任意に置換されたアリールアミノスルホニル（例えば、ジメチルピリミジンアミノスルホニルフェニル（例えば、４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）、メチルイソオキサゾールアミノスルホニルフェニル（例えば、４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）、ジメトキシピリミジンアミノスルホニルフェニル（例えば、４－｛［（２，６－ジメトキシピリミジン－４－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）、ピリジニルアミノスルホニルフェニル（例えば、４－［（ピリジン－２－イルアミノ）スルホニル］フェニル）、アミノスルホニルフェニル（例えば、４－（アミノスルホニル）フェニル、３－（アミノスルホニル）フェニル、４－［（メチルアミノ）スルホニル］フェニル、４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル、３－［（ブチルアミノ）スルホニル］フェニル、４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル）など）、任意に置換されたアリールスルホニル（例えば、３－［（２－ヒドロキシエタン）スルホニル］フェニル、３－（メタンスルホニル）フェニル、２－（メタンスルホニル）フェニルなど）、

任意に置換された縮合フェニル（例えば、ベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、１，１－ジオキソ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イルなど）、

任意に置換されたアリールアミノカルボニル（例えば、３－ヒドロキサム酸フェニル、３－（アミノカルボニル）フェニル、４－［Ｎ－（３－アミノプロピオン酸メチルエステル）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（アミノ酢酸メチルエステル）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（３－アミノプロピオン酸）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（アミノ酢酸）カルボニル］フェニル）、

任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキルカルボキシ（４－（酢酸）フェニル、３－（３－プロピオン酸）フェニルを含む）、

任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキルアシル（例えば、４－（酢酸メチルエステル）フェニル、４－（３－プロピオン酸メチルエステル）フェニル、３－（酢酸メチルエステル）フェニル、３－（３－プロピオン酸メチルエステル）フェニル）、

任意に置換されたヘテロアリール（任意に置換されたピリジン、例えば、ピリジン（例えば、２－ピリジン、３－ピリジン、４－ピリジン）、メトキシピリジン（例えば、６－メトキシピリジン－３－イル）、クロロピリジン（例えば、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－４－イル）、フルオロピリジン（例えば、２－フルオロピリジン－３－イル、６－フルオロピリジン－３－イル）、シアノピリジン（例えば、６－シアノピリジン－３－イル）、アセトアミドピリジン（例えば、６－アセトアミドピリジン－３－イル）、任意に置換された縮合ピリジン（例えば、キノリン－３－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イルなど）などを含む）、

任意に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル（任意に置換されたシクロヘキシル（例えば、２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル、シクロヘキシル）、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、インダン－２－イルを含む）、

任意に置換されたヘテロシクロアルキル、

任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアリール（ベンジル、２－フェニルエチル、２－（４－ヒドロキシフェニル）エチルおよび２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルを含む）、

任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロアリール（ピリジン－３－イルメチル、ピリジン－４－イルメチル、２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル、２－（２－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－５－イル）エチル、３－（２－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－５－イル）プロピルおよび３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピルを含む）、

任意に置換されたC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル（シクロプロピルメチルを含む）、

任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル（テトラヒドロフランメチル（例えば、テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、２－（モルホリン－４－イル）エチル、２－（ピロリジン－１－イル）エチル、２－（ピペリジン－１－イル）エチル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル、（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル、３（１－ピロリジン－２－オン）プロピルを含む）から選択され；
あるいは、R^5およびR^6は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環または芳香族環を形成し、これには、任意に置換されたピペリジン（例えば、ピペリジン、ヒドロキシエチルピペリジン（例えば、２－ヒドロキシエチルピペリジン－１－イル）、ピペリジンカルボキシラート（例えば、３－メチルカルボキシラートピペリジン－１－イル）など）、任意に置換されたピロリジン（ピロリジン、ヒドロキシピロリジン（例えば、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）を含む）、ピペラジン（例えば、４－メチルピペラジン－１－イル）およびモルホリン（例えば、モルホリン－４－イル）が含まれ；
R^7が、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、$NR^{10}R^{11}$（式中、R^{10}およびR^{11}は独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、および、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニルから選択され、あるいは、R^{10}およびR^{11}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環、部分的不飽和環または芳香族環を形成する）から選択され；
ＸはＯおよびＳから選択される］
ならびにこれらのチアゾール誘導体の異性体および混合物の使用を提供する。

【０１２７】

別の実施形態において、本発明は、式（Ｉ）のチアゾール誘導体
［ここで、R^1は－NR^5R^6および－SO_2R^7から選択され、好ましくは、－NR^5R^6から選択され；
R^2、R^3およびR^5は独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル（メチルを含む）、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、および、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニルから選択され；
R^4は、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル（メチルおよびエチルを含む）、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、－NR^8R^9（式中、R^8およびR^9は独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル（エチルプロパノアートを含む）、任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシルオキシ（アミノ－プロピオン酸エチルエステルを含む）から選択される）から選択され；
R^6は、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル（ｔ－ブチル、２－シアノエチル、２－シアノメチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシエチル、４－ヒドロキシブチル、２－メチルプロピル、２，２－ジメチルプロピルおよび１－メチルプロピルを含む）、
任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシ（メトキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）および３，３－ジエトキシプロピル、２，２－ジエトキシエチルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシル（メチレンフェニルケトンを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルカルボキシ（プロピオン酸、ブタン酸を含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアシルアミノ（エチル－２－アセトアミドを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノ（２－ジメチルアミノエチル、３－ジメチルアミノプロピルを含む）、

任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアミノカルボニル（３－プロピオンアミドを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアルコキシカルボニル（４－酪酸メチルエステルを含む）、
任意に置換された縮合フェニル（例えば、ベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、１，１－ジオキソ－ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イルなど）、
任意に置換されたアリールアミノカルボニル（例えば、３－ヒドロキサム酸フェニル、３－（アミノカルボニル）フェニル、４－［Ｎ－（３－アミノプロピオン酸メチルエステル）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（アミノ酢酸メチルエステル）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（３－アミノプロピオン酸）カルボニル］フェニル、４－［Ｎ－（アミノ酢酸）カルボニル］フェニル）、
任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキルカルボキシ（４－（酢酸）フェニル、３－（３－プロピオン酸）フェニルを含む）、
任意に置換されたアリールC_1～C_6－アルキルアシル（例えば、４－（酢酸メチルエステル）フェニル、４－（３－プロピオン酸メチルエステル）フェニル、３－（酢酸メチルエステル）フェニル、３－（３－プロピオン酸メチルエステル）フェニル）、
任意に置換されたピリジン（例えば、ピリジン（例えば、２－ピリジン、３－ピリジン、４－ピリジン）、メトキシピリジン（例えば、６－メトキシピリジン－３－イル）、クロロピリジン（例えば、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－４－イル）、フルオロピリジン（例えば、２－フルオロピリジン－３－イル、６－フルオロピリジン－３－イル）、シアノピリジン（例えば、６－シアノピリジン－３－イル）、アセトアミドピリジン（例えば、６－アセトアミドピリジン－３－イル）、任意に置換された縮合ピリジン（例えば、キノリン－３－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イルなど）など）、
任意に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル（任意に置換されたシクロヘキシル（例えば、２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル、シクロヘキシル）、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、インダン－２－イルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルアリール（ベンジル、２－フェニルエチル、２－（４－ヒドロキシフェニル）エチルおよび２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルC_3～C_8－シクロアルキル（シクロプロピルメチルを含む）、
任意に置換されたC_1～C_6－アルキルヘテロシクロアルキル（テトラヒドロフランメチル（例えば、テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、２－（モルホリン－４－イル）エチル、２－（ピロリジン－１－イル）エチル、２－（ピペリジン－１－イル）エチル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル、（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル、３－（１－ピロリジン－２－オン）プロピルを含む）から選択される；
あるいは、R^5およびR^6は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環または芳香族環を形成し、これには、任意に置換されたピペリジン（例えば、ピペリジン、ヒドロキシエチルピペリジン（例えば、２－ヒドロキシエチルピペリジン－１－イル）、ピペリジンカルボキシラート（例えば、３－メチルカルボキシラートピペリジン－１－イル）など）、任意に置換されたピロリジン（ピロリジン、ヒドロキシピロリジン（例えば、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）を含む）、ピペラジン（例えば、４－メチルピペラジン－１－イル）およびモルホリン（例えば、モルホリン－４－イル）が含まれ；
R^7は、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニル、および、$NR^{10}R^{11}$（式中、R^{10}およびR^{11}は独立して、Ｈ、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、および、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニルから選択され、あるいは、R

^{10}およびR^{11}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有する任意に置換された５員～８員の飽和環、部分的不飽和環または芳香族環を形成する）から選択され；
ＸはＯおよびＳから選択される］
を提供する。
【０１２８】
本発明の化合物には、具体的には、下記の化合物からなる群の化合物が含まれる。
例
番号　名称
１　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸；
２　４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸；
３　Ｎ－［２－（ベンジルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
４　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
５　Ｎ－（４’－メチル－２－ピペリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６　Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
７　Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
８　Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－２－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９　Ｎ－｛２－［（４－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０　Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１１　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１２　４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド；
１３　Ｎ－［２－（｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド
【０１２９】
例
番号　名称
１４　Ｎ－（２－アミノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１５　Ｎ－（２－アニリノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１６　Ｎ－（４’－メチル－２－モルホリン－４－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１７　Ｎ－［４’－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１８　メチル１－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］ピペリジン－３－カルボキシラート；
１９　Ｎ－｛２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］－４’

－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２０　　Ｎ－（４’－メチル－２－ピロリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
２１　　Ｎ－［２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
２２　　Ｎ－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
２３　　Ｎ－｛２－［（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２４　　Ｎ－｛２－［（６－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２５　　Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２６　　Ｎ－｛２－［（４－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド：

【０１３０】

例
番号　名称
２７　　Ｎ－｛２－［（２－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２８　　Ｎ－｛２－［（２－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２９　　Ｎ－｛２－［（３－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３０　　Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３１　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３３　　Ｎ－｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３４　　Ｎ－［２－（シクロヘキシルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
３５　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３６　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３７　　Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３８　　Ｎ－［２－（１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
３９　　Ｎ－｛２－［（３－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

【０１３１】

例
番号　名称
４０　　［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ホルムアミド；
４１　　エチルＮ－（｛［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１

，３－チアゾール－２’－イル］アミノ｝カルボニル）－β－アラニナート；
４２　　Ｎ－｛４－メチル－５－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－１，３－チアゾール－４－イル］－１，３－オキサゾール－２－イル｝アセトアミド；
４３　　Ｎ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４４　　Ｎ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４５　　Ｎ－｛２－［（３，３－ジエトキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４６　　Ｎ－｛２－［（２，２－ジエトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４７　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－オキソ－２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４８　　Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４９　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５０　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５１　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチルアミノ］－［４，５’］ビチアゾリル－２’－イル｝アセトアミド；
【０１３２】
例
番号　名称
５３　　Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５４　　Ｎ－（２－｛［３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５５　　Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニン；
５６　　５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラート；
５７　　４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸；
５８　　Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５９　　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンズアミド；
６０　　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンゼンカルボキシミド酸；
６１　　Ｎ－２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６２　　Ｎ－［２－（｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン

－５－イリデン）メチル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６３　　Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（ピリジン－２－イルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６４　　Ｎ－（２－｛［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６５　　Ｎ－（２－｛［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；

【０１３３】

例
番号　名称
６６　　Ｎ－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６７　　Ｎ－［２－（｛３－［（２－ヒドロキシエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６８　　Ｎ－［２－（｛４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６９　　Ｎ－（２－｛［３－（アミノスルホニル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７０　　Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－４－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
７１　　Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（メチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
７２　　Ｎ－（５－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）アセトアミド；
７３　　Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
７４　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７５　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
７６　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７７　　Ｎ－（２－｛［２－（アセチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７８　　Ｎ－（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；

【０１３４】

例
番号　名称
７９　　Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８０　　Ｎ－（２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
８１　　Ｎ－（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
８２　　Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

８３　　Ｎ－（２－｛［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
８４　　Ｎ～３～－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンアミド；
８５　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８６　　Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８７　　Ｎ－２－［（６－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８８　　Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８９　　Ｎ－｛２－［（６－シアノピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９０　　Ｎ－｛２－［（３－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９１　　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド；

【０１３５】

例
番号　名称
９２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９３　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９４　　Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９５　　Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－５－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９６　　Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９７　　Ｎ－［２－（シクロペンチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９８　　Ｎ－［２－（シクロプロピルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９９　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－４，５’－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１００　　Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０１　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１０２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０３　　Ｎ－｛２－［（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０４　　Ｎ－（２－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；

【０１３６】

例
番号　名称

１０５　　Ｎ－｛２－［（シアノメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０６　　Ｎ－［２－（イソブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１０７　　Ｎ－｛２－［（２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０８　　Ｎ－（２－｛［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１０９　　Ｎ－（２－｛［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１０　　Ｎ－［２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１１　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１１２　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１３　　Ｎ－［２－（｛３－［（ブチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１４　　Ｎ－｛２－（シクロプロピルメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１１５　　Ｎ－［２－（シクロブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１６　　Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１７　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；

【０１３７】

例
番号　名称

１１８　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１９　　Ｎ－（２－｛［３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１２０　　メチル（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；
１２１　　メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニナート；
１２２　　メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシナート；
１２３　　メチル３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパノアート；
１２４　　３－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸；
１２５　　メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート；
１２６　　メチル（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；

１２７　　Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア；
１２８　　Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア；
１２９　　Ｎ－（４’－メチル－２－ピペリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア；
１３０　　Ｎ－（２－アニリノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア；
【０１３８】
例
番号　名称
１３１　　Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝ウレア；
１３２　　Ｎ－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１３３　　（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）酢酸；
１３４　　Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニン；
１３５　　Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシン；
１３６　　３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸；
Ｎ－｛２－［（４－エトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－メチルフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］プロパンアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（２，６－ジメトキシピリミジン－４－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－エチルフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；

Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ブロモフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（アミノスルホニル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－アセチルフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（ジメチルアミノ）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド。

【０１３９】

特定の実施形態において、本発明は、下記の群から選択される式（Ｉ）による化合物を提供する。

５　　Ｎ－（４’－メチル－２－ピペリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７　　Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
８　　Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－２－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１６　　Ｎ－（４’－メチル－２－モルホリン－４－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１７　　Ｎ－［４’－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１８　　メチル１－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］ピペリジン－３－カルボキシラート；
１９　　Ｎ－｛２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２０　　Ｎ－（４’－メチル－２－ピロリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
２１　　Ｎ－［２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
２２　　Ｎ－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
２３　　Ｎ－｛２－［（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２４　　Ｎ－｛２－［（６－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３１　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３３　　Ｎ－｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３４　　Ｎ－［２－（シクロヘキシルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
３５　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３６　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ

］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３８　　Ｎ－［２－（１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
４０　　［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ホルムアミド；
４２　　Ｎ－｛４－メチル－５－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－１，３－チアゾール－４－イル］－１，３－オキサゾール－２－イル｝アセトアミド；
４３　　Ｎ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４４　　Ｎ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４５　　Ｎ－｛２－［（３，３－ジエトキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４６　　Ｎ－｛２－［（２，２－ジエトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４７　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－オキソ－２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４８　　Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
５５　　Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニン；
５７　　４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸；
７０　　Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－４－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
７２　　Ｎ－（５－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）アセトアミド；
７３　　Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
７４　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７５　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
７６　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７７　　Ｎ－（２－｛［２－（アセチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７８　　Ｎ－（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
７９　　Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８１　　Ｎ－（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
８２　　Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８４　　Ｎ～３～－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンアミド；
８９　　Ｎ－｛２－［（６－シアノピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９４　　Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１

，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９５　　Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－５－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９６　　Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９７　　Ｎ－［２－（シクロペンチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
９８　　Ｎ－［２－（シクロプロピルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１００　Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０２　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０３　Ｎ－｛２－［（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０４　Ｎ－（２－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１０５　Ｎ－｛２－［（シアノメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０６　Ｎ－［２－（イソブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１０７　Ｎ－｛２－［（２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０８　Ｎ－（２－｛［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１０９　Ｎ－（２－｛［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１０　Ｎ－［２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１４　Ｎ－｛２－（シクロプロピルメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１１５　Ｎ－［２－（シクロブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１６　Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１２５　メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート；
１２８　Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア；
１２９　Ｎ－（４’－メチル－２－ピペリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア。

【０１４０】

別の実施形態において、本発明は、下記の群から選択される式（Ｉ）による化合物を提供する。

３　　Ｎ－［２－（ベンジルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
４　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１２　　４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－

チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド；
１３　　Ｎ－［２－（｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
２５　　Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２７　　Ｎ－｛２－［（２－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
２９　　Ｎ－｛２－［（３－クロロフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３７　　Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３９　　Ｎ－｛２－［（３－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
４１　　エチルＮ－（｛［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アミノ｝カルボニル）－β－アラニナート；
４９　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５０　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５１　　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチルアミノ］－［４，５’］ビチアゾリル－２’－イル｝アセトアミド；
５３　　Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５４　　Ｎ－（２－｛［３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５６　　５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラート；
５８　　Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
５９　　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンズアミド；
６０　　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンゼンカルボキシミド酸；
６１　　Ｎ－２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６２　　Ｎ－［２－（｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６３　　Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（ピリジン－２－イルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６４　　Ｎ－（２－｛［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メ

チル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６５　　Ｎ－（２－｛［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６６　　Ｎ－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
６７　　Ｎ－［２－（｛３－［（２－ヒドロキシエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
６８　　Ｎ－［２－（｛４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
７１　　Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（メチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
８０　　Ｎ－（２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
８３　　Ｎ－（２－｛［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
８５　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８６　　Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
８８　　Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９０　　Ｎ－｛２－［（３－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９１　　３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド；
９２　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
９９　　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－４，５’－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１０１　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１１　Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
１１２　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１３　Ｎ－［２－（｛３－［（ブチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド；
１１７　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１８　Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１１９　Ｎ－（２－｛［３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
１２０　メチル（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；
１２１　メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニナート；
１２２　メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシナート；

１２３　メチル３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパノアート；
１２４　３－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸；
１２６　メチル（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート；
１２７　Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア；
１３０　Ｎ－（２－アニリノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア；
１３１　Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝ウレア；
１３３　（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）酢酸；
１３４　Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニン；
１３５　Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシン；
１３６　３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸。

【０１４１】
本発明の化合物は医薬品として有用である。本発明の化合物は、自己免疫障害および／または炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、細菌感染症またはウイルス感染症、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、移植片拒絶または肺傷害の予防および／または処置のための医薬品を調製するために使用することができる。

【０１４２】
１つの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、自己免疫障害または炎症性疾患、例えば、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、肺炎、血栓症、あるいは脳の感染症／炎症（例えば、髄膜炎または脳炎など）などを処置および／または予防するために有用である。

【０１４３】
別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチングトン病、ＣＮＳ傷害、卒中または虚血性状態を含む神経変性疾患を処置および／または予防するために有用である。

【０１４４】
本発明によるさらにさらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、心臓血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化、心臓の肥厚、心筋細胞機能不全、高血圧または血管収縮などを処置および／または予防するために有用である。

【０１４５】
本発明によるさらに別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、慢性閉塞性肺疾患、アナフィラキシーショック線維症、乾癬、アレルギー性疾患、喘息、卒中または虚血性状態、虚血－再灌流、血小板凝集／活性化、骨格筋の萎縮／肥厚、癌組織における白血球動員、血管形成、浸襲・転移（特に、メラノーマ、カポジ肉腫）、急性および慢性の細菌感染症およびウイルス感染症、敗血症、移植、移植片拒絶、糸球体硬化症、糸球体腎炎、進行性腎線維症、肺における内皮傷害および上皮傷害、または、一般には、肺気道炎症を処置および／または予防するために有用である。

【０１４６】
本発明において例示されるチアゾール誘導体は、容易に入手可能な出発物質から、下記の一般的な方法および手順を使用して調製することができる。典型的な実験条件または好ましい実験条件（すなわち、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒など）が示される場合

、別途言及されない限り、他の実験条件もまた使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用された特定の反応物または溶媒により変化する場合があり、しかし、そのような条件は、日常的な最適化手法を使用して当業者によって決定することができる。

【０１４７】

本発明の化合物の合成：

式（Ｉ）による新規なビス－チアゾール誘導体またはオキサゾール－チアゾール誘導体は、液相化学プロトコールおよび固相化学プロトコールの両方（Ｐｉｒｒｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｃｏｍｂ．Ｃｈｅｍ．、２００１、３、９０～９６）を使用して、いくつかの合成法によって、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。合成経路の様々な例が記載される。

【０１４８】

下記の略号は下記の定義をそれぞれ示す：

ｍｉｎ（分）、ｈｒ（時間）、ｇ（グラム）、ＭＨｚ（メガヘルツ）、ｍｌ（ミリリットル）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｍＭ（ミリモル濃度）、ｒｔ（室温）、ＡＴＰ（アデノシド三リン酸）、ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）、ＣＤＩ（Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール）、ＤＣＭ（ジクロロメタン）、ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＤＩＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ＥＤＣ（１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩）、ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）、Ｉｎｓ１Ｐ（Ｄ－ミオイノシトール－１－リン酸）、ｍＣＰＢＡ（ｍ－クロロペルオキシ安息香酸）、ＭＳ（質量分析法）、ＮＭＲ（核磁気共鳴）、ＰＢＳ（リン酸塩緩衝化生理的食塩水）、ＰＩ（ホスホイノシチド）、ＰＩ３Ｋ（ホスホイノシチド３－キナーゼ）、ＰＩ（３）Ｐ（ホスファチジルイノシトール３－一リン酸）、ＰＩ（３，４）P_2（ホスファチジルイノシトール３，４－二リン酸）、ＰＩ（３，４，５）P_3（ホスファチジルイノシトール３，４，５－三リン酸）、ＰＩ（４）Ｐ（ホスファチジルイノシトール４－リン酸）、ＰＩ（４，５）P_2（ホスファチジルイノシトール４，５－二リン酸）、ＰｔｄＩｎｓ（ホスファチジルイノシトール）、ＳＰＡ（シンチレーション近接アッセイ）、ＴＥＡ（トリエチルアミン）、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）、ＵＶ（紫外）。

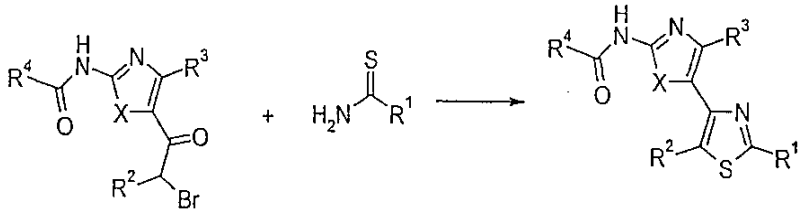
【０１４９】

１つの合成法（スキーム１、下記）は、ほぼ等モル量のα－ブロモケトン反応剤（Ｐ１）を、チオウレア、ジチオカルバマート、または、ジチオカルバミン酸のアルキルエステル、アルケニルエステルもしくはアルキニルエステル（Ｐ２）と溶媒（好ましくは、極性溶媒、例えば、アルコール性溶媒など）中で混合して反応させ、式（Ｉ）の化合物を得ることにある。反応温度は（Ｐ１）および（Ｐ２）の性質に依存し、－２０℃～還流の間で変化する。

【０１５０】

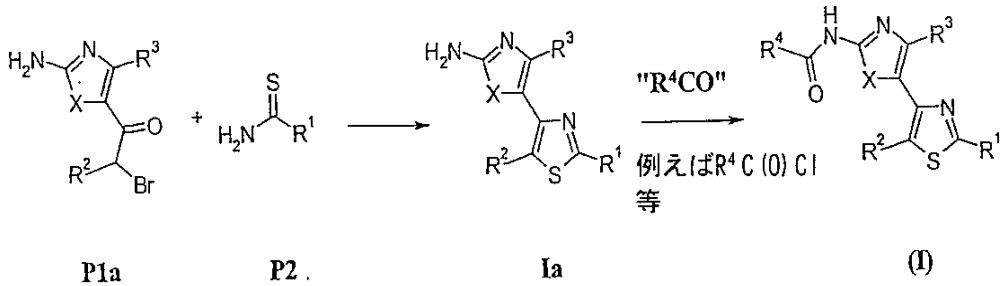
スキーム１

【化４】



P1　　P2　　(I)

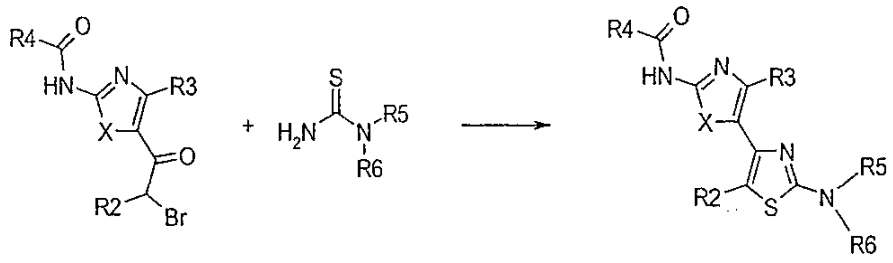
【０１５１】
別の合成法が下記のスキーム２に記載されるが、これは、同じ方法で、遊離アミン誘導体（Ｐ１ａ）をチオウレアまたはジチオカルバマート（Ｐ２）と反応させ、式（Ｉａ）の対応するビス－チアゾールまたはオキサゾール－チアゾールを得ることにある。
【０１５２】
スキーム２
【化５】



P1a　　P2　　Ia　　(I)

【０１５３】
誘導体（Ｉａ）は、当業者によって知られている条件を使用して、式（Ｉ）の化合物を得るために基－Ｃ（Ｏ）R^4によってさらに置換することができる。
【０１５４】
基－Ｃ（Ｏ）R^4がアシル基であるとき、対応するアシルクロリドが塩基（例えば、ピリジン、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下で中間体（Ｉａ）に加えられる。対応するカルボン酸もまた、活性化剤（例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣなど）の存在下で加えることができる。
【０１５５】
ホルミル基（すなわち、－Ｃ（Ｏ）R^4＝－Ｃ（Ｏ）Ｈ）を、中間体（Ｉａ）を、共溶媒とともに、または、共溶媒を用いることなく、ギ酸中で、または、任意のギ酸アルキル中で加熱することによって導入することができる。置換ウレアが、イソシアナートR^8R^9ＮＣ（Ｏ）を塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下で中間体（Ｉａ）に加えることによって形成される。ＣＤＩおよびアンモニアを中間体（Ｉａ）に順次加えることにより、－Ｃ（Ｏ）R^4＝－Ｃ（Ｏ）NH_2である式（Ｉ）の化合物が得られる。
【０１５６】
他の－Ｃ（Ｏ）R^4官能基を、当業者に知られている反応条件を使用して、上文の記載で定義されるような式（Ｉ）の化合物を得るために中間体（Ｉａ）に付加することができる。
【０１５７】
R^1＝ＮR^5R^6である式（Ｉ）の本発明の化合物の場合、すなわち、式（Ｉｂ）の本発明の化合物の場合、上記と同じプロセスを使用することができ、この場合、式（Ｐ２）の誘導体は式（Ｐ２ａ）のチオウレアである（スキーム３、下記）。
【０１５８】
スキーム３

【化６】



P1　　P2a　　(Ib)

【０１５９】
式（Ｉｂ）の化合物を調製するために、ほぼ等モル量のα－ブロモケトン反応剤（Ｐ１）およびＮ－置換チオウレア（Ｐ２ａ）が溶媒（好ましくは、極性溶媒、例えば、アルコール性溶媒など）における溶液または懸濁物として撹拌される。反応剤（Ｐ１）または反応剤（Ｐ２ａ）が塩として使用されるとき、過剰な塩基（好ましくは、トリエチルアミンまたはピリジン）（約３当量）が反応混合物に加えられる。この反応のために選ばれる温度は（Ｐ１）および（Ｐ２ａ）の性質に依存し、－２０℃～還流の間で変化する。

【０１６０】
式（Ｉｂ）の所望するビス－チアゾールまたはオキサゾール－チアゾールが、その後、粗生成物を得るために、冷却したときに反応混合物から析出する場合にはろ過によって、または、溶媒のエバポレーションによってＨＢｒ塩として単離される。この粗生成物は、その後、所望の場合、例えば、結晶化または標準的なクロマトグラフィー法によって精製することができる。R^5およびR^6が環を形成するとき、上記と同じプロセスを使用することができる。

【０１６１】
あるいは、反応時に遊離するＨＢｒを過剰な塩基（好ましくは、トリエチルアミンまたはピリジン）（約３当量）の添加によって最初に中和することができる。式（Ｉｂ）の所望するビス－チアゾールまたはオキサゾール－チアゾールが、その後、冷却したときに反応混合物から析出する場合にはろ過によって単離され、添加された塩基のＨＢｒ塩を除くために水で洗浄される。式（Ｉｂ）の所望するビス－チアゾールまたはオキサゾール－チアゾールはまた、水の添加によって沈殿させ、ろ過によって単離することができ、あるいは、有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）を用いて抽出することができる。得られた粗生成物は、その後、所望の場合、例えば、結晶化または標準的なクロマトグラフィー法によって精製することができる。

【０１６２】
上文に記載され、また、下記の実施例で詳しく記載される反応条件はまた、化合物（Ｐ１ａ）を出発物質として使用したときにも適用することができる。この場合、式（Ｉｂ）の化合物を、当業者に知られている反応条件を使用して、上文の記載で定義されるような基－Ｃ（Ｏ）R^4を導入するためのさらなる工程を用いて得ることができる。

【０１６３】
基－Ｃ（Ｏ）R^4がアシル基であるとき、対応するアシルクロリドが塩基（例えば、ピリジン、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下でR^1＝ＮR^5R^6の中間体（Ｉａ）に加えられる。対応するカルボン酸もまた、活性化剤（例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣなど）の存在下で加えることができる。

【０１６４】
ホルミル基（すなわち、－Ｃ（Ｏ）R^4＝－Ｃ（Ｏ）Ｈ）を、R^1＝ＮR^5R^6の（Ｉａ）を、共溶媒とともに、または、共溶媒を用いることなく、ギ酸中で、または、任意のギ酸

アルキル中で加熱することによって導入することができる。置換ウレアが、イソシアナートR^{8}R^{9}ＮＣ（Ｏ）を塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下でR^{1}＝ＮR^{5}R^{6}の中間体（Ｉａ）に加えることによって形成される。ＣＤＩおよびアンモニアをR^{1}＝ＮR^{5}R^{6}の中間体（Ｉａ）に順次加えることにより、－Ｃ（Ｏ）R^{4}＝－Ｃ（Ｏ）NH_2である式（Ｉｂ）による本発明の化合物が得られる。

【０１６５】

他の－Ｃ（Ｏ）R^{4}官能基を、当業者に知られている反応条件を使用して、上文の記載で定義されるような式（Ｉｂ）による本発明の化合物を得るためにR^{1}＝ＮR^{5}R^{6}の中間体（Ｉａ）に付加することができる。

【０１６６】

上記の合成スキーム３において使用されるチオウレア（Ｐ２ａ）は様々な供給元から市販されているか、または、当業者に知られている条件を使用して合成される。

【０１６７】

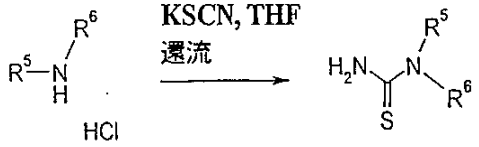
例えば、チオウレア（Ｐ２ａ）を、スキーム４（下記）の経路Ａで示されるように、アミンＮＨR^{5}R^{6}の塩（好ましくは、ＨＣｌ塩）を、等モル濃度で使用されるチオシアン酸カリウムと、還流下、ＴＨＦ中でカップリングすることによって得ることができる（Ｈｅｒｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、２０００、１５６９～１５７４）。

【０１６８】

スキーム４

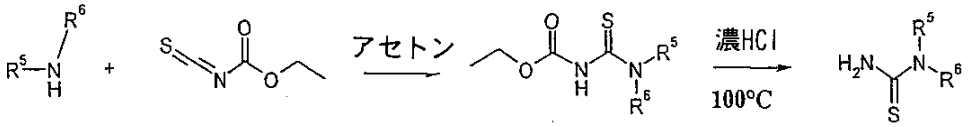
【化７】

経路Ａ



P2a

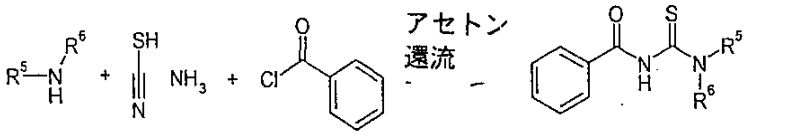
経路Ｂ



エトキシカルボニル
イソチオシアナート

P2a

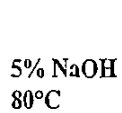
経路Ｃ



チオシアン酸
アンモニウム

塩化ベンゾイル

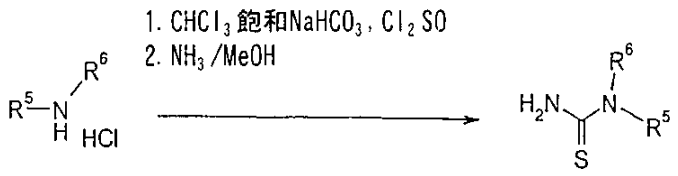
ベンゾイルチオウレア



P2a

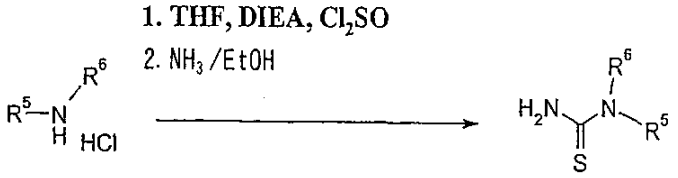
【化８】

経路Ｄ



P2a

経路Ｅ



P2a

【０１６９】

アミンＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}は、最初に、上文においてスキーム４の経路Ｂで示されるように、エトキシカルボニルイソチオシアナートにより活性化することができ、これによりエトキシカルボニルチオウレア中間体を得ることができる（Ｈａｒｔｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒａｋｔ．Ｃｈｅｍ．、１９７３、３１５、１４４～１４８）。酸性条件（例えば、濃ＨＣｌ）のもとで脱保護を行ったとき、所望するチオウレア（Ｐ２ａ）が遊離する。アミンＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}はまた、上文においてスキーム４の経路Ｃで示されるように、ベンゾイルクロリドをチオシアン酸アンモニウムに加えることによって得られるベンゾイルイソチオシアナートにより活性化することができ、これにより、ベンゾイルチオウレア中間体を得ることができる（Ｒａｓｍｕｓｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、１９８８、４５６～４５９）。塩基性条件（例えば、ＮａＯＨ）のもとで脱保護を行ったとき、所望するチオウレア（Ｐ２ａ）が遊離する。あるいは、上文においてスキーム４の経路Ｄで示されるように、アミンＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}をチオホゲンと反応させ、その後、アンモニアを付加させることができる（Ｗｉｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、２００１、１１、９１５～９１８；Ｆｅｌｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．、１９９１、３２、８７５）。上記の一群の合成法が、Ｎ－置換チオウレア（Ｐ２ａ）を得るために適用できないならば、当業者によって知られている好適な調製方法が使用されるはずである。

【０１７０】

上記のスキーム４において使用されるアミンＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}は様々な供給元から市販されているか、または、当業者に知られている条件を使用して、下記において実施例で詳しく記載されるように合成される。

【０１７１】

経路Ａ、経路Ｂ、経路および経路Ｄ、または、文献に報告された任意の他の方法において記載される条件下で合成されたチオウレア（Ｐ２ａ）は、式（Ｉ）のビス－チアゾールまたはオキサゾール－チアゾールの合成においてそのまま使用されるか、あるいは、所望の場合、例えば、結晶化または標準的なクロマトグラフィー方法によって最初に精製され

る。

【０１７２】

R^1がSO_2R^7である式（Ｉ）による本発明のビス－チアゾール誘導体またはオキサゾール－チアゾール誘導体、すなわち、式（Ｉｃ）の化合物をいくつかの合成法によって得ることができる。そのようなプロセスの一例がを下文に記載する。

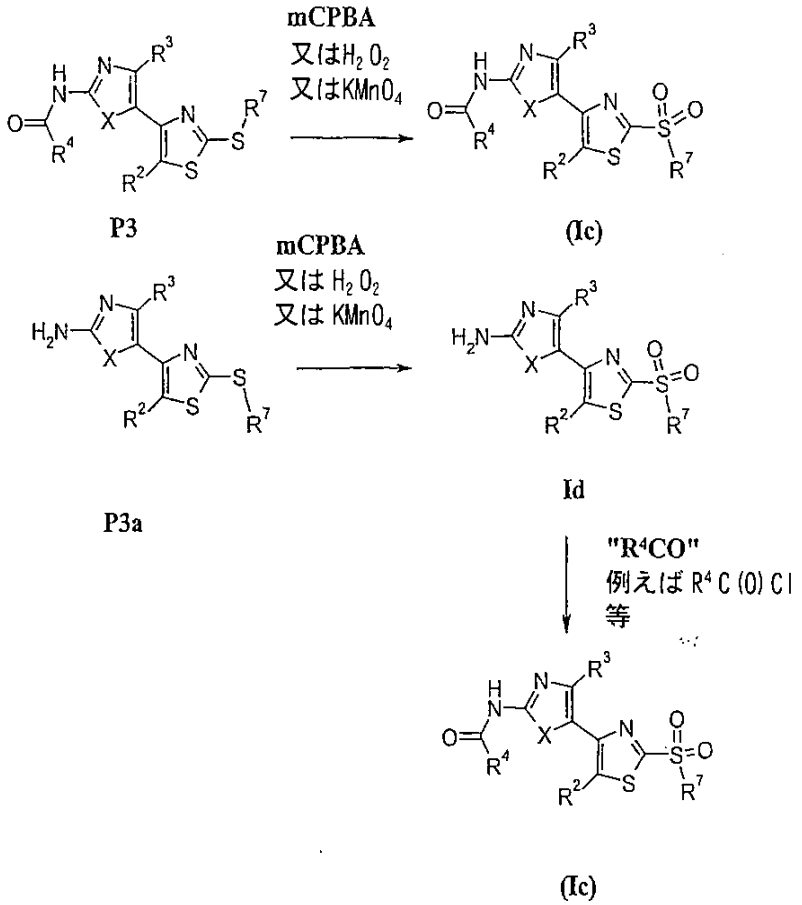
【０１７３】

R^1がSO_2R^7である式（Ｉ）による本発明のビス－チアゾール誘導体またはオキサゾール－チアゾール誘導体、すなわち、式（Ｉｃ）の化合物（この場合、R^7は、任意に置換されたC_1～C_6－アルキル、任意に置換されたC_2～C_6－アルケニル、および、任意に置換されたC_2～C_6－アルキニルから選択される）を、下記において下記のスキーム５で示されるように、対応するアルキルイオウ、アルケニルイオウまたはアルキニルイオウ（Ｐ３）の酸化によって得ることができる。

【０１７４】

スキーム５

【化９】

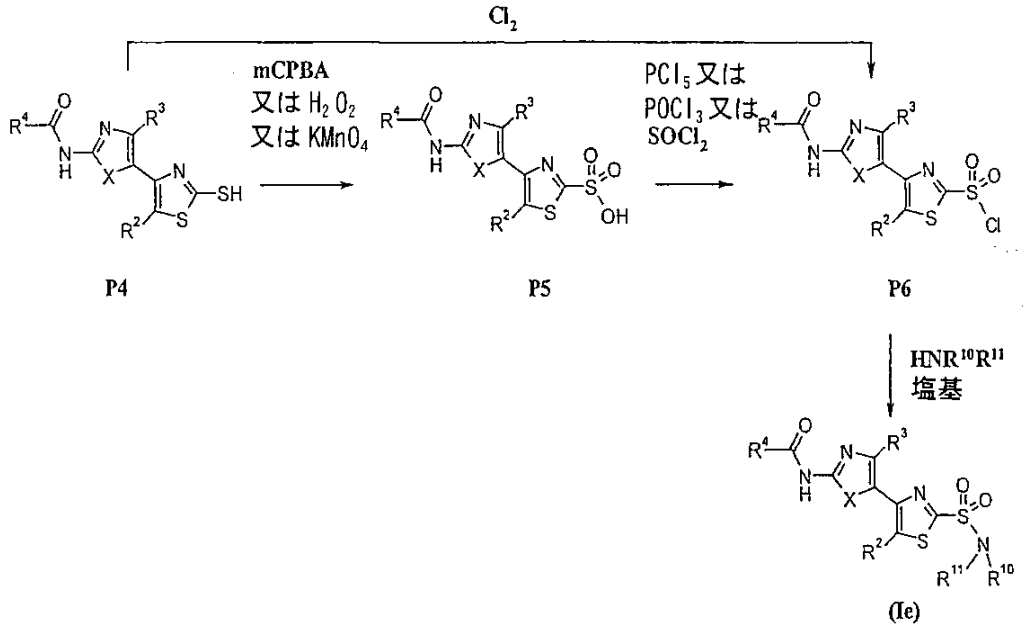


【０１７５】

この変換で使用される酸化剤は、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）（Ａｌｖａｒｅｚ－Ｉｂａｒｒａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ、１９９１、３２、２１２７～２１３７）、$KMnO_4$（Ｋｏｎｎｏ　ｅｔ　ａｌ．、Ｙａｋｕｇａｋｕ、１９９０、１１０、１０５～１１４）、H_2O_2（Ｆｕｋａｔｓｕ　ｅｔ　ａｌ．、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ、１９８９、２９、１５１７～１５２８）、および、当業者によって知られている任意の他の酸化剤から選択することができる。

【０１７６】
この酸化反応はまた、当業者に知られている条件を使用して、基－Ｃ（Ｏ）R^4によってさらに置換されて式（Ｉｃ）の本発明の化合物にすることができる対応するビス－チアゾール中間体またはオキサゾール－チアゾール中間体（Ｉｄ）を得るために遊離アミン（Ｐ３ａ）に対して行うことができる。
【０１７７】
基－Ｃ（Ｏ）R^4がアシル基であるとき、対応するアシルクロリドが塩基（例えば、ピリジン、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下で中間体（Ｉｄ）に加えられる。対応するカルボン酸もまた、活性化剤（例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣなど）の存在下で加えることができる。
【０１７８】
ホルミル基（－Ｃ（Ｏ）R^4＝－Ｃ（Ｏ）Ｈ）を、中間体（Ｉｄ）を、共溶媒とともに、または、共溶媒を用いることなく、ギ酸中で、または、任意のギ酸アルキル中で加熱することによって導入することができる。置換ウレアが、イソシアナートR^8R^9ＮＣ（Ｏ）を塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下で中間体（Ｉｄ）に加えることによって形成される。ＣＤＩおよびアンモニアを中間体（Ｉｄ）に順次加えることにより、－Ｃ（Ｏ）R^4＝－Ｃ（Ｏ）NH_2である式（Ｉｃ）の本発明の化合物が得られる。
【０１７９】
他の－Ｃ（Ｏ）R^4官能基を、当業者に知られている反応条件を使用して、上文の記載で定義されるような式（Ｉｃ）による本発明の化合物を得るために中間体（Ｉｄ）に付加することができる。
【０１８０】
R^1が－$SO_2NR^{10}R^{11}$である式（Ｉ）による本発明のビス－チアゾール誘導体またはオキサゾール－チアゾール誘導体、すなわち、式（Ｉｅ）の化合物を、下記のスキーム６で示されるように、イオウ誘導体（Ｐ４）を対応するスルホニルクロリド（Ｐ６）に変換するためのCl_2による酸化的塩素化工程により開始して、２工程で得ることができる。
【０１８１】
第２工程は、下記のスキーム６で示されるように、好適なアミンＨＮ$R^{10}R^{11}$を塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、ピリジンなど）の存在下でスルホニルクロリド（Ｐ６）に加え、、式（Ｉｅ）による本発明のスルホンアミド誘導体を得ることである。R^{10}およびR^{11}が環を形成するとき、上記と同じプロセスを使用することができる。
【０１８２】
スキーム６

【化１０】



【０１８３】

酸化的塩素化工程は、対応するスルホン酸（Ｐ５）へのイオウ（Ｐ４）の酸化（Ｍａｚｚｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．、Ｉｌ　Ｆａｒｍａｃｏ　Ｅｄ．Ｓｃ．、１９８０、３６、１８１～１９６）、その後、スルホニルクロリド（Ｐ６）への塩素化を伴う２工程プロセスによって置き換えることができる。

【０１８４】

種々の塩素化試薬を使用することができ、例えば、PCl_5、$POCl_3$または$SOCl_2$などを使用することができる（Ｃｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、１９９８、６、２３０１～２３１６；Ｋｒｏｐｆ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｎｇ．Ｄａｔａ、１９８８、３３、５３７～５３８；Ｅｌ－Ｍａｇｈｒａｂｙ　ｅｔ　ａｌ．、Ｉｎｄｉａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｓｅｃｔｉｏｎ　Ｂ：Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９８１、２０Ｂ、２５６～２５７）。

【０１８５】

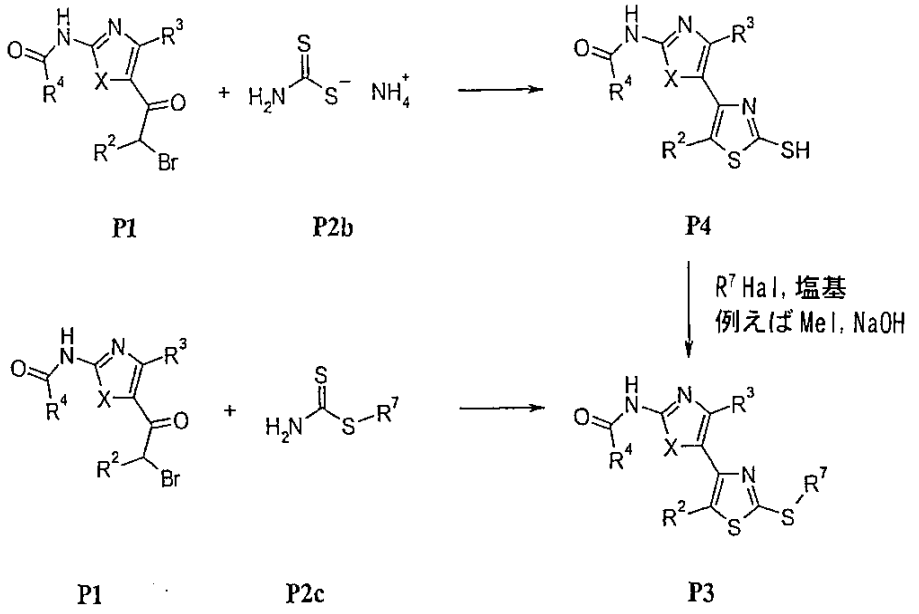
式（Ｉ）の化合物の中間体の調製方法

中間体（Ｐ３）および中間体（Ｐ４）が、下記において下記のスキーム７で示されるように、ほぼ等モル量のα－ブロモケトン（Ｐ１）を、ジチオカルバミン酸アンモニウム（Ｐ２ｂ）と、あるいは、ジチオカルバミン酸のアルキルエステル、アルケニルエステルまたはアルキニルエステル（Ｐ２ｃ）とそれぞれ反応することによって得られる。

【０１８６】

スキーム７

【化１１】



【０１８７】

混合物が、（Ｐ１）、（Ｐ２ｂ）および（Ｐ２ｃ）の性質に依存する温度で、極性溶媒（好ましくは、アルコール性溶媒）における懸濁物または溶液として撹拌される（Ｐａｔｔａｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｉｎｄｉａｎ　Ｄｒｕｇｓ、２００２、４２９～４３３）。式（Ｐ３）または式（Ｐ４）の所望するビス－チアゾールまたはオキサゾール－チアゾールがそれぞれ、粗生成物を得るために、冷却したときに反応混合物から析出する場合にはろ過によって、または、溶媒のエバポレーションによって単離される。この粗生成物は、所望の場合、例えば、結晶化または標準的なクロマトグラフィー方法によって精製することができる。

【０１８８】

化合物（Ｐ３）はまた、塩基の存在下でのR^7Ｈａｌ（式中、Ｈａｌは任意の脱離基であり、例えば、ハロゲン化物（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニルオキシ基（例えば、トシルオキシ基）などである）による（Ｐ４）の直接的なアルキル化によって、例えば、ＮａＯＨの存在下での、ＭｅＩ、あるいは、任意の他のハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニルまたはハロゲン化アルキニル、アルキル、アルケニルまたはアルキニルのスルホニルオキシアルキルまたはスルホニルオキシアリールによる（Ｐ４）の直接的なアルキル化によって得ることができる（Ｎａｉｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９７５、４０、１３４８～１３４９）。

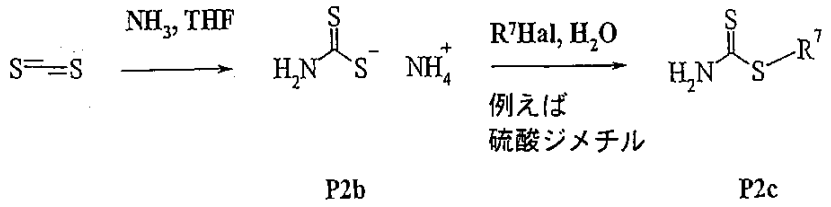
【０１８９】

ジチオカルバミン酸アンモニウム（Ｐ２ｂ）を、下記のスキーム８で示されるように、アンモニアをＴＨＦなどの溶媒における二硫化炭素の溶液に加えることによって得ることができる。ジチオカルバミン酸アンモニウム（Ｐ２ｂ）は、R^7Ｈａｌ（例えば、硫酸ジメチル）を使用して（Ｐ２ｃ）にさらに変換することができる（Ｂｒａｎｄｓｍａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、１９８５、９４８～９４９）。

【０１９０】

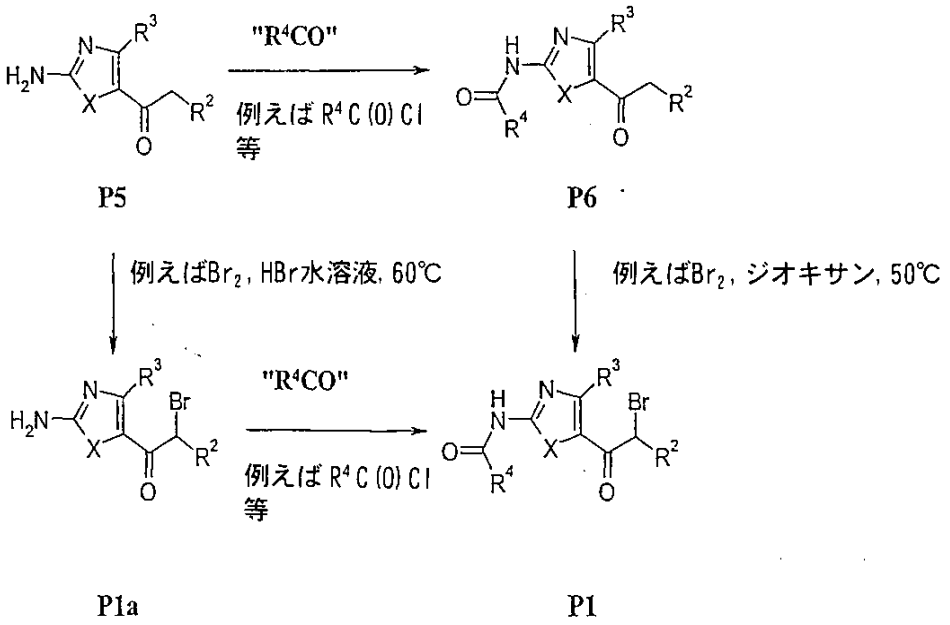
スキーム８

【化１２】



【０１９１】
α－ブロモケトン（Ｐ１）を、下記のスキーム９で示されるように、置換された５－アセチル－２－アミノチアゾール（Ｐ５）から２工程で得ることができる。
【０１９２】
スキーム９
【化１３】

スキーム９



【０１９３】
上文の記載で定義されるような基－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}による（Ｐ５）における第一級アミンの官能基化を、（Ｐ６）をもたらすことが当業者に知られている条件を使用して最初に行うことができる。
【０１９４】
基－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}がアシル基であるとき、対応するアシルクロリドが塩基（例えば、ピリジン、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下で（Ｐ５）に加えられる。対応するカルボン酸もまた、活性化剤（例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣなど）の存在下で加えることができる。
【０１９５】
ホルミル基（－Ｃ（Ｏ）Ｒ^4＝－Ｃ（Ｏ）Ｈ）を、（Ｐ５）を、共溶媒とともに、または、共溶媒を用いることなく、ギ酸中で、または、任意のギ酸アルキル中で加熱することによって導入することができる。置換ウレアが、イソシアナートＲ^{8}Ｒ^{9}ＮＣ（Ｏ）を塩基

（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡなど）の存在下で中間体（Ｐ５）に加えることによって形成される。ＣＤＩおよびアンモニアを（Ｐ５）に順次加えることにより、－Ｃ（Ｏ）R^4＝－Ｃ（Ｏ）NH_2である（Ｐ６）が得られる。

【０１９６】

他の－Ｃ（Ｏ）R^4官能基を、当業者に知られている反応条件を使用して、上文の記載で定義されるような式（Ｐ６）の中間体を得るために中間体（Ｐ５）に付加することができる。その後、この工程に続き、５－アセチル基のα－臭素化が行われ、中間体（Ｐ１）が得られる。これらの２つの工程は逆の順序で行うことができ、この場合、保護されていない第一級アミンの存在下での中間体（Ｐ５）における臭素化が最初に行われ、これにより、中間体（Ｐ１ａ）が得られ、その後、中間体（Ｐ１）をもたらすことが当業者に知られている条件を使用して、上文の記載で定義されるような基－Ｃ（Ｏ）R^4基の導入が行われる。

【０１９７】

両方の合成経路では、種々の臭素化剤を使用することができ、例えば、Br_2（Ｂｈａｔｔｉ ｅｔ ａｌ．、Ｉｎｄｉａｎ Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍ．、２０００、１０、８１～８４）、ＨＢｒを任意に存在させたBr_2（Ｌｉｐｉｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、１９８６、２９、２１５４～２１６３）、ＮＢＳ（Ｓａｙｅｄ ｅｔ ａｌ．、Ｈｅｔｅｒｏａｔｏｍ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９９、１０、３８５～３９０）などを使用することができる。

【０１９８】

式（Ｐ５）による中間体は様々な供給元から市販されており、また、液相化学プロトコールおよび固相化学プロトコールの両方を使用して、いくつかの合成法によって得ることができる（Ｋｏｄｏｍａｒｉ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．、２００２、４３、１７１７～１７２０）。

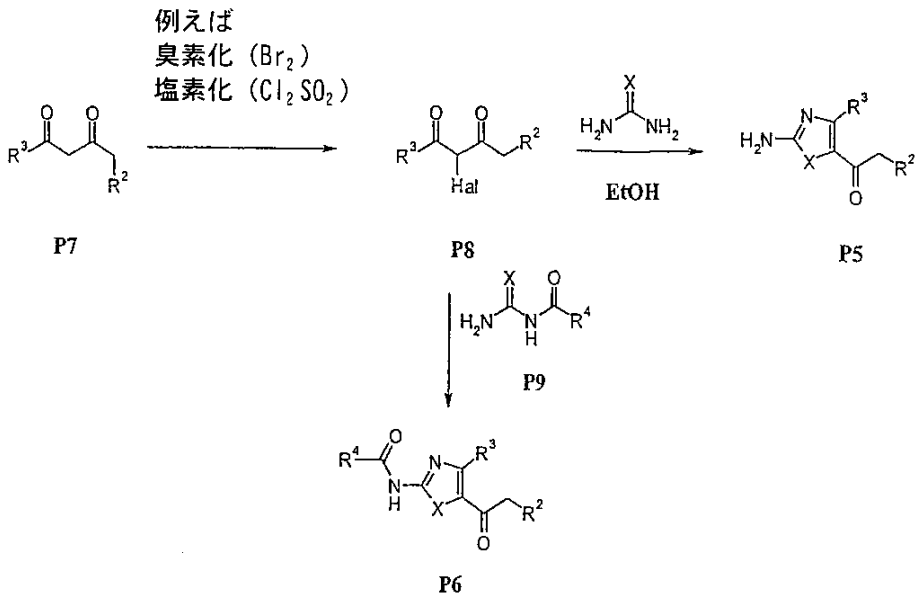
【０１９９】

中間体（Ｐ５）を得るための合成法の一例を下記のスキーム１０で例示する。

【０２００】

スキーム１０

【化１４】



【０２０１】

置換されたビーケトン（Ｐ７）が、例えば、臭素化についてはBr_2を使用して、また

は、塩素化についてはチオニルクロリドを使用してハロゲン化され、中間体（Ｐ８）が得られる。中間体（Ｐ８）における「Ｈａｌ」は同様にトシルオキシ基であることが可能であり、これは、好適な試薬（例えば、ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨードベンゼンなど）を用いて導入される。中間体（Ｐ８）は、その後、中間体（Ｐ５）を得るために、好適な溶媒（好ましくは、極性溶媒、例えば、ＥｔＯＨ）におけるチオウレアまたはウレアの溶液に加えられる。

【０２０２】

具体的な反応条件（温度、時間など）は、文献に従って、また、下記において実施例に詳しく記載されるように、Ｘおよび置換基（R^2およびR^3）の性質に依存する（Ｓａｙｅｄ　ｅｔ　ａｌ．、１９９９、上記；Ｄａｈｉｙａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｉｎｄｉａｎ　Ｊ．Ｃｈｅｍ．、１９８６、２５Ｂ、９６６；Ｌｉｐｉｎｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９８４、４９、５６６～５７０；国際特許出願公開ＷＯ９５／０１９７９；欧州特許ＥＰ０１１７０８２；特開平１１－２０９２８４；Ｏｈｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｃｈｅｍ．Ｂｅｒ．、１９８５、１１８、４０９９～４１３０）。

【０２０３】

中間体（Ｐ６）は、（Ｐ８）を、上文の記載で定義されているような－Ｃ（Ｏ）R^4基により置換された好適なチオウレアまたはウレア（Ｐ９）と反応させることから直接に得ることができる。チオウレアまたはウレア（Ｐ９）は市販されており、また、ウレアH_2NC（Ｏ）NH_2またはチオウレアH_2NC（Ｓ）NH_2を、当業者に知られている条件を使用して、上文の記載で定義されるような－Ｃ（Ｏ）R^4により官能基化することによって得られる。

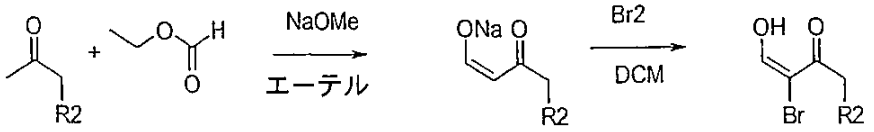
【０２０４】

R^3＝Ｈであるとき、Ｐ７ａが、下記のスキーム１１で記載されるように、メチルケトンをギ酸エチルと縮合させることによってナトリウム塩として１工程で調製される。その後、Ｐ７ａは、文献に従って、また、下記において実施例に詳しく記載されるように、直接的に臭素化され、中間体８ａをもたらす（Ｌｉｐｉｎｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９８４、４９、５６６～５７０）。

【０２０５】

スキーム１１

【化１５】



P7a　　P8a

【０２０６】

さらなる一般的プロセスに従って、式（Ｉ）の化合物は、当業者によって周知である好適な相互変換技術を用いて、式（Ｉ）の代わりとなる化合物に変換することができる。

【０２０７】

上記の一群の一般的合成方法が、式（Ｉ）による化合物、および／または、式（Ｉ）の化合物を合成するための必要な中間体を得るために適用できないならば、当業者によって知られている好適な調製方法が使用されるはずである。一般に、式（Ｉ）の任意の個々の化合物のための合成経路は各分子の具体的な置換基に依存し、また、必要な中間体の容易な入手可能性に依存する；再度ではあるが、そのような要因は当業者によって理解される。全ての保護方法および脱保護方法については、Ｐｈｉｌｉｐ　Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ

、“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ”（Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９４）；Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅおよび Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ １９９９）を参照のこと。

【０２０８】

本発明の化合物は適切な溶媒のエバポレーションからの結晶化によって溶媒分子との会合状態で単離することができる。塩基性中心を含有する式（Ｉ）の化合物の医薬として許容される酸付加塩を従来の様式で調製することができる。例えば、遊離塩基の溶液を好適な酸（希釈することなく、または、好適な溶液でのいずれか）で処理することができ、生じた塩を、ろ過によって、または、反応溶媒の真空下でのエバポレーションによって単離することができる。医薬として許容される塩基付加塩を、式（Ｉ）の化合物の溶液を好適な塩基で処理することによって同様の様式で得ることができる。両方のタイプの塩を、イオン交換樹脂技術を使用して形成させることができ、または相互変換することができる。

【０２０９】

医薬品として用いられるとき、本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。従って、式（Ｉ）の化合物と、そのための医薬として許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物もまた本発明の範囲に含まれる。当業者は、医薬組成物を配合するために好適な種々のそのような担体化合物、希釈剤化合物または賦形剤化合物の全てを承知している。

【０２１０】

本発明の化合物は、従来から用いられている佐剤、担体、希釈剤または賦形剤と一緒に、医薬組成物およびその単位投薬物の形態にすることができ、そのような形態において、固形物（例えば、錠剤または充填されたカプセルなど）または液体物（例えば、溶液、懸濁物、乳剤、エリキシル剤、または、それらが充填されたカプセル）（これらは全てが経口使用のためのものである）として、あるいは、非経口使用（皮下使用を含む）のための無菌の注射液の形態で用いることができる。そのような医薬組成物およびその単位剤形は、さらなる活性な化合物もしくは有効成分とともに、または、さらなる活性な化合物もしくは有効成分を伴うことなく、通常的な割合で成分を含むことができ、そのような単位剤形は、用いられる意図された１日投薬量範囲に対応する任意の好適な有効量の有効成分を含有することができる。

【０２１１】

本発明のチアゾール誘導体を含有する医薬組成物は、製薬技術分野では周知の様式で調製することができ、少なくとも１つの活性な化合物を含む。一般に、本発明の化合物は薬学的有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、関連した状況（処置すべき状態を含む）、選ばれた投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重篤度などを考慮して、医師によって決定される。

【０２１２】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内をはじめとする様々な経路によって投与することができる。経口投与用の組成物は、バルク状の液体溶液または液体懸濁物あるいはバルク状の粉末の形態を取ることができる。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な服薬を容易にするために単位剤形で与えられる。用語「単位剤形」は、ヒト対象および他の哺乳動物のための分割できない投薬物として好適な物理的に別個の単位物を示し、それぞれの単位物が、所望する治療効果をもたらすために計算された所定量の活性な物質を、好適な医薬用賦形剤と一緒に含有する。典型的な単位剤形には、事前に充填され、調整された液体組成物のアンプルまたはシリンジ、あるいは、固体組成物の場合におけるピル、錠剤またはカプセルなどが含まれる。そのような組成物において、チアゾール誘導体は、通常、副成分（約０．１重量％～約５０重量％、または、好ましくは、約１重量％～約４０重量％）であり、残りが、様々なビヒクルま

たは担体、および、所望の投薬形態を形成するために役立つ加工助剤である。

【０２１３】

経口投与のための好適な液体形態物は、好適な水性ビヒクルまたは非水性ビヒクルを、緩衝剤、懸濁化剤および分散化剤、着色剤、ならびに着香剤などともに含むことができる。固体形態物は、例えば、下記成分のいずれか、または類似する性質の化合物を含むことができる。結合剤、例えば、微結晶セルロース、トラガカントガムまたはゼラチンなど；賦形剤、例えば、デンプンまたはラクトースなど、崩壊剤、例えば、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌまたはトウモロコシデンプンなど；滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素など；甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリンなど；または、矯味矯臭剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料など。

【０２１４】

注射用組成物は、典型的には、注射可能な無菌の生理的食塩水またはリン酸塩緩衝化生理的食塩水、あるいは、この分野で知られている他の注射可能な担体に基づく。上述のように、そのような組成物における式（Ｉ）のビス－チアゾール誘導体は、典型的には、０．０５重量％～１０重量％の間の範囲にあることが多い副成分であり、残りは注射可能な担体などである。

【０２１５】

経口投与される組成物または注射用組成物のための上記成分は単なる例に過ぎない。さらなる物質ならびに加工技術などが、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（２０th　Ｅｄｉｔｉｏｎ、２０００、Ｍａｒｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ）の第５部に示される（これは参考として本明細書中に組み込まれる）。

【０２１６】

本発明の化合物はまた、持続放出形態物で、または、持続放出薬物送達システムから投与することができる。代表的な持続放出物質の記載もまた、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓにおける組み込まれた部分において見出すことができる。

【０２１７】

下記において、本発明はいくつかの実施例によって例示されるが、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものとして考慮されるようには解釈されない。

【実施例】

【０２１８】

下記の市販の中間体を使用した：

５－アセチル－２－アミノ－４－メチルチアゾールおよび２，４－ペンタンジオンが商業的供給元から使用されている。

【０２１９】

チオウレア合成のための出発物質として使用された市販のアミンは下記の通りである。４－アミノベンズアミド、｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝アミン、モルホリン、１－メチルピペラジン、エチルピペリジン－３－カルボキシラート、２－ピペリジン－４－イルエタノール、ピロリジン、ピロリジン－３－オール、６－メトキシピリジン－３－アミン、６－クロロピリジン－３－アミン、β－アラニン、３－アミノ－２－フルオロピリジン、Ｎ－（２－シアノエチル）アミン、１－アミノ－３，３－ジエトキシプロパン、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール、２－アミノアセトフェノン、３－アミノ－２－クロロピリジン、５－（３－アミノフェニル）オキサゾール、５－（３－アミノフェニル）テトラゾール、３－アミノブタン酸メチル塩酸塩、３－アミノベンズアルデヒドエチレンアセタール、（４－アミノフェニル）酢酸、Ｎ－（４－アミノベンゾイル）－β－アラニン、Ｎ－（４－アミノベンゾイル）グリシン、３－（３－アミノフェニル）プロパン酸、３－（４－アミノフェニル）プロパン酸、（３－アミノフェニル）酢酸、４－アミノ－Ｎ－ピリジン－２－イルベンゼンスルホンアミド、

２－（２－アミノフェニル）エタノール、（３－アミノフェニル）メタノール、２－（４－アミノフェニル）エタノール、２－［（３－アミノフェニル）スルホニル］エタノール塩酸塩、４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド、３－アミノベンゼンスルホンアミド、２－クロロピリジン－４－アミン、４－アミノ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド、Ｎ－（５－アミノピリジン－２－イル）アセトアミド、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－アミン、［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミン、（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミン、１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－オン、Ｎ－（２－アミノエチル）アセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１，２－ジアミン、２－アミノエタノール、４－（２－アミノエチル）フェノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン、３－アミノプロパン－１－オール、［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミン、β－アラニンアミド塩酸塩、（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）アミン、２－アミノフェノール、３－アミノフェノール、６－フルオロピリジン－３－アミン、２－フルオロピリジン－３－アミン、５－アミノピリジン－２－カルボニトリル、（３－メトキシフェニル）アミン、（４－クロロフェニル）アミン、３－アミノベンズアミド、（２－ニトロフェニル）アミン、キノリン－３－アミン、キノリン－５－アミン、キノリン－６－アミン、シクロペンタンアミン、シクロプロパンアミン、（ピリジン－３－イルメチル）アミン、４－アミノブタン－１－オール、［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミン塩酸塩、３－アミノプロパンニトリル、（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミン、（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）アミン、［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミン、アミノアセトニトリル、２－メチルプロパン－１－アミン、（２，２－ジメチルプロピル）アミン、ｃｉｓ－（２－アミノシクロヘキシル）メタノール塩酸塩、ｔｒａｎｓ－（２－アミノシクロヘキシル）メタノール塩酸塩、ｓｅｃ－ブチルアミン、（ピリジン－４－イルメチル）アミン、［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミン、３－アミノ－Ｎ－ブチルベンゼンスルホンアミド、（シクロプロピルメチル）アミン、シクロブタンアミン、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミン、［２－（メチルスルホニル）フェニル］アミン塩酸塩、［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミン、１－（３－アミノフェニル）エタノール、４－アミノブタン酸メチル。

【０２２０】

下記に開示される実施例で使用された市販のチオウレアは下記の通りである。

３－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］安息香酸、４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］安息香酸、Ｎ－ベンジルチオウレア、Ｎ－（２－フェニルエチル）チオウレア、ピペリジン－１－カルボチオアミド、Ｎ－アリルチオウレア、Ｎ－ピリジン－３－イルチオウレア、Ｎ－ピリジン－２－イルチオウレア、Ｎ－（４－メトキシフェニル）チオウレア、Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）チオウレア、Ｎ－（４－ニトロフェニル）チオウレア、Ｎ－（４－シアノフェニル）チオウレア、Ｎ－（４－クロロフェニル）チオウレア、Ｎ－（２－クロロフェニル）チオウレア、Ｎ－（２－メトキシフェニル）チオウレア、Ｎ－（３－クロロフェニル）チオウレア、Ｎ－（３－ヒドロキシフェニル）チオウレア、Ｎ－（２－モルホリン－４－イルエチル）チオウレア、Ｎ－（２－ピペリジン－１－イルエチル）チオウレア、Ｎ－（２－メトキシエチル）チオウレア、Ｎ－シクロヘキシルチオウレア、Ｎ－（３－モルホリン－４－イルプロピル）チオウレア、Ｎ－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）チオウレア、Ｎ－１－ベンゾフラン－５－イルチオウレア、Ｎ－１－ベンゾフラン－５－イルチオウレア、Ｎ－（４－シアノフェニル）チオウレア、Ｎ－（３－ニトロフェニル）チオウレア、Ｎ－アリルチオウレア、Ｎ－ピリジン－３－イルチオウレア、ピペリジン－１－カルボチオアミド、Ｎ－フェニルチオウレア、Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）チオウレア、Ｎ－ピリジン－３－イルチオウレア。

【０２２１】

下文に記載の実施例において提供されるＨＰＬＣデータ、ＮＭＲデータおよびＭＳデータは下記のように得られる。ＨＰＬＣ：カラム、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ８

５０ｘ４．６mm、条件：ＭｅＣＮ／H_2O、５％～１００％（８分）、ｍａｘ　ｐｌｏｔ　２３０ｎｍ～４００ｎｍ；質量スペクトル：ＰＥ－ＳＣＩＥＸ　ＡＰＩ１５０ＥＸ（ＡＰＣＩおよびＥＳＩ）、ＬＣ／ＭＳスペクトル：Ｗａｔｅｒｓ　ＺＭＤ（ＥＳ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：Ｂｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ－３００ＭＨｚ。

【０２２２】

調製的ＨＰＬＣ精製が、Ｐｒｅｐ　Ｎｏｖａ－Ｐａｋ（登録商標）ＨＲ　Ｃ１８カラム（６μｍ　６０Å、４０ｘ３０mm）（１００ｍｇまで）またはＸＴｅｒｒａ（登録商標）Ｐｒｅｐ　ＭＳ　Ｃ８（１０μｍ、５０ｘ３００mm）のカラム（１ｇまで）を備えるＨＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｐｒｅｐ　ＬＣ４０００Ｓｙｓｔｅｍを用いて行われる。全ての精製が、ＭｅＣＮ／H_2O－０．０９％ＴＦＡのグラジエントを用いて行われる。半調製的逆相ＨＰＬＣが、Ｓｕｐｅｌｃｏｓｉｌ（商標）ＡＢＺ＋Ｐｌｕｓカラム（２５ｃｍｘ２１．２ｃｍ、１２μｍ）を備えるＢｉｏｔａｇｅ　Ｐａｒａｌｌｅｘ　Ｆｌｅｘ　Ｓｙｓｔｅｍ；ＵＶ検出器（２５４ｎｍおよび２２０ｎｍにて）；２０ｍＬ／分の流速（５０ｍｇまで）を用いて行われる。ＴＬＣ分析がＭｅｒｃｋ　Ｐｒｅｃｏａｔｅｄ　６０Ｆ$_{254}$プレートで行われる。フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ／ＭｅＯＨの混合物を溶出液として使用してSiO_2担体で行われる。

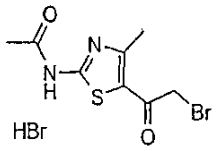
【０２２３】

マイクロ波化学反応が、Ｐｅｒｓｏｎａｌ　Ｃｈｍｉｓｔｒｙから得られる単モードマイクロ波反応装置Ｅｍｒｙｓ（商標）Ｏｐｔｉｍｉｓｅｒで行われる。

【０２２４】

中間体１：Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド臭化水素酸塩（中間体（Ｐ１）、ここで、R^2はＨであり、R^3およびR^4はメチルであり、ＸはＳである）の調製

【化１６】



中間体１：

【０２２５】

工程Ｉ：Ｎ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体（Ｐ６）、ここで、R^2はＨであり、R^3およびR^4はメチルであり、ＸはＳである）

５－アセチル－２－アミノ－４－メチルチアゾール（Ｐ５）（１２．３５ｇ、７９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ／ＤＣＭ（３：２）混合物（１５０ｍＬ）に懸濁する。反応混合物を０℃に冷却し、ピリジン（１６ｍＬ）を加え、その後、アセチルクロリド（８．４３ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ、１．５当量）を滴下して加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。アセチル化が完了しているので、反応を水（７０ｍＬ）の添加により停止させ、反応液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）により希釈する。２つの相を分離し、有機相を１０％クエン酸溶液により１回洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、エバポレーションする。得られた粗製物をＥｔＯＡｃ／シクロヘキサン混合物における結晶化によって精製して、Ｎ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド（Ｐ６）を無色の粉末として得る（１３．１３ｇ、８３．６％の収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．１７（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、１２．４４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：１９７．３；M^+（ＥＳＩ）：１９９．３。

ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７分（純度：９９．７％）。

【０２２６】

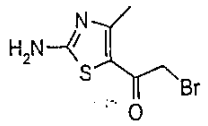
工程ＩＩ：Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド臭化水素酸塩（中間体１）

Br_2（３．３６ｍＬ、６５．６ｍｍｏｌ）を含む７５ｍＬのジオキサンにおける溶液を、上文に記載したように工程Ｉで得られたＮ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド（Ｐ６）（１０．４０ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）を含む２００ｍＬのジオキサンにおける溶液に滴下して加える。得られた混合物を５０℃で１９時間加熱する。溶液が暗赤色からベージュ色に変わり、溶液は不均一な混合物のままである。分析ＨＰＬＣにより、わずかに２．８％の出発物質が検出されるだけである。懸濁物をろ過し、１：２のＥｔＯＡｃ／ヘキサン（ｈｅｘａｎｅｓ）混合物（５０ｍＬ）により洗浄し、１５分間風乾して、中間体１をベージュ色の固体として得る（１１．２ｇ、６０％）。これを、ＨＢｒ塩として、または、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ混合物におけるＡｍｂｅｒｌｙｓｔ　Ａ２１による５分間の処理の後で母体化合物としてビス－チアゾール合成において使用する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．０４（ｓ、３Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、４．５２（ｓ、２Ｈ）、１２．４４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：２７６；M^+（ＥＳＩ）：２７８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．２分（純度：９７．４％）。

【０２２７】

中間体２：１－（２－アミノ－４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－ブロモエタノン臭化水素酸塩（中間体（Ｐ１ａ）、ここで、R^2はＨであり、R^3はメチルであり、ＸはＳである）の調製

【化１７】



中間体２

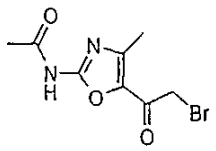
【０２２８】

５－アセチル－２－アミノ－４－メチルチアゾール（Ｐ５）（１．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）を４８％ＨＢｒ水溶液（２０ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）に懸濁する。混合物を６０℃に加温し、Br_2（０．２６２ｍＬ、５．１２ｍｍｏｌ、０．８当量）を含むジオキサン（２０ｍＬ）における溶液を滴下して加える。混合物を６０℃で３時間撹拌する。反応の進行をＬＣ／ＭＳによって追跡する。反応が完了したとき、溶媒をエバポレーションし、水をトルエンとの共沸蒸留によって除く。得られた固体をイソプロパノール／Et_2O混合物において再結晶し、中間体２を無色の固体として得る（８９０ｍｇ、７４％の収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．４６（ｓ、３Ｈ）、４．５０（ｓ、３Ｈ）、６．９０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．１８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：２３４．１；M^+（ＥＳＩ）：２３６．１。

【０２２９】

中間体３：Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル］アセトアミド（中間体（Ｐ１）、ここで、R^2はＨであり、R^3およびR^4はメチルであり、ＸはＯである）の調製

【化１８】



中間体３

【０２３０】
工程Ｉ：３－ブロモ－２，４－ペンタンジオン（中間体（Ｐ８）、ここで、R^2はＨであり、R^3はメチルであり、ＨａｌはＢｒである）
臭素（５５．９ｇ、０．３５ｍｏｌ、１８ｍＬ）を含むCCl_4（１３５ｍＬ）における溶液を、温度を３℃～４℃で保ちながら、２，４－ペンタンジオン（Ｐ７）（３５ｇ、０．３５ｍｏｌ、３６ｍＬ）を含む１：１のCCl_4／水混合物（４００ｍＬ）における２相溶液に８０分かけて加える。添加後４０分して、２つの層を分離し、有機相を$MgSO_4$で乾燥する。減圧下でのエバポレーションにより、３－ブロモ－２，４－ペンタンジオン（Ｐ８）をわずかに黄色がかった液体として得る（５４．０１ｇ、８６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．３２（ｓ、６Ｈ）、５．６４（ｓ、１Ｈ）。

【０２３１】
工程ＩＩ：１－（２－アミノ－４－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）エタノン（中間体（Ｐ５）、ここで、R^2はＨであり、R^3はメチルであり、ＸはＯである）
上文に記載したように工程Ｉで得られた３－ブロモ－２，４－ペンタンジオン（Ｐ８）（２６．６６ｇ、１４８．９３ｍｍｏｌ）をアセトン（８７ｍＬ）に溶解する。この混合物を、尿素（２２．３６ｇ、３７２ｍｍｏｌ、２．５当量）を含む水（２０ｍＬ）における溶液に加える。得られた混合物を、透明な溶液を得るために加熱し、３８本の電子レンジ用チューブ（それぞれ３ｍｌ）に分配する。これらのバイアルを電子レンジにおいてそれぞれ１２００秒間、１００℃に加熱する。全てのバイアルを一緒にして、$NaHCO_3$飽和液（１００ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）を加え、水相をＮａＣｌで飽和させ、相を分離させる。水相をＥｔＯＡｃで抽出する（１００ｍｌで４回）。有機層を一緒にして$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下でエバポレーションして、１－（２－アミノ－４－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）エタノン（Ｐ５）をオレンジ色の固体として得る（１２．０９ｇ）。これをさらにＭｅＯＨにおいて再結晶し、褐色がかった固体を得る（５．５６ｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）、７．５１（ｓ、２Ｈ）。

【０２３２】
工程ＩＩＩ：Ｎ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル）アセトアミド（中間体（Ｐ６）、ここで、R^2はＨであり、R^3およびR^4はメチルであり、ＸはＯである）
上文に記載したように工程ＩＩで得られた１－（２－アミノ－４－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）エタノン（Ｐ５）（１２．５５ｇ、８９．５８ｍｍｏｌ、１．００当量）をピリジン（３００ｍｌ）に溶解する。この溶液を０℃に冷却し、アセチルクロリド（９．５５ｍｌ；１３４．３７ｍｍｏｌ；１．５０当量）を、温度が５℃を超えないような速度で滴下して加える。混合物をｒ．ｔ．で一晩撹拌する。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、２５０ｍＬ）を加え、所望する生成物をＥｔＯＡｃで抽出する（１００ｍＬで５回）。有機層を一緒にして$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、エバポレーションして、Ｎ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル）アセトアミド（Ｐ６）をベージュ色／褐色がかった固体として得る（１５．１８ｇ、９３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．３４（ｓ、３Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、１

１．６４（ｓ、１Ｈ）。

【０２３３】

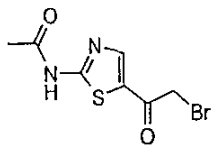
工程ＩＶ：Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル）アセトアミド（中間体３）

上記の工程ＩＩＩで得られたＮ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル）アセトアミド（Ｐ６）（１３．２９ｇ、７２．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）を氷酢酸（２５０ｍｌ）に溶解し、１０滴の臭化水素酸（６２％）を加える。得られた溶液に臭素（３．７４ｍｌ、７２．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）を滴下して加え、混合物をｒ．ｔ．で２．５時間撹拌する。ベージュ色の沈殿が形成する。沈殿物をろ過し、シクロヘキサンにより洗浄し、減圧下で乾燥して、中間体３をベージュ色の固体として得る（１４．８９ｇ、７８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、１１．７８（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：２５９．８；M^+（ＥＳＩ）：２６１．９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．３分（純度：９７．６％）。

【０２３４】

中間体４：Ｎ－［５－（２－ブロモアセチル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体（Ｐ１）、ここで、R^2およびR^3はＨであり、R^4はメチルであり、ＸはＳである）の調製

【化１９】



中間体４

【０２３５】

工程Ｉ：ナトリウムアセトアセトアルデヒド（中間体（Ｐ７ａ）、ここで、R^2はＨである）

ギ酸エチル（５ｇ、０．０６７ｍｏｌ）を、ＮａＯＭｅ（３．６４ｇ、０．０６７ｍｏｌ）を含むジエチルエーテル（３０ｍＬ）およびアセトン（５ｍＬ）における溶液にゆっくり加える。混合物を３０分間撹拌する。生じた固体をろ過によって集め、エーテルにより洗浄し、真空下で乾燥し、ナトリウムアセトアセトアルデヒド（Ｐ７ａ）を白色の固体として得る（４．５ｇ、６１％）。

【０２３６】

工程ＩＩ：２－ブロモアセトアセトアルデヒド（中間体（Ｐ８ａ）、ここで、R^2はＨである）

上文に記載したように工程Ｉで得られたナトリウムアセトアセトアルデヒド（Ｐ７ａ）（４．５ｇ、０．０４１ｍｏｌ）をＤＣＭ（４５ｍＬ）に溶解する。得られた溶液を－７８℃に冷却し、ＤＣＭ（３ｍＬ）における臭素（６．６ｇ、０．０４１ｍｏｌ）を滴下して加える。反応混合物を－７８℃で２４時間撹拌し、ＲＴに加温する。生じた固体をろ過によって集め、酢酸エチルおよび石油エーテルを用いて再結晶し、２－ブロモアセトアセトアルデヒド（Ｐ８ａ）を淡黄色の固体として得る（５．４ｇ、７８％）。

【０２３７】

工程ＩＩＩ：１－（２－アミノ－１，３－チアゾール－５－イル）エタノン（中間体（Ｐ５）、ここで、R^2およびR^3はＨであり、ＸはＳである）

上文に記載したように工程ＩＩで得られた２－ブロモアセトアセトアルデヒド（５ｇ、０．０３ｍｏｌ）をエタノール（５０ｍＬ）に溶解する。チオ尿素（２．７６ｇ、０．０

３ｍｏｌ）を加え、反応混合物を、ＲＴで２４時間、そして還流下で３時間撹拌する。反応混合物をＲＴに冷却し、生じた固体をろ過によって単離し、ＥｔＯＨにより洗浄し、真空下で乾燥する。１－（２－アミノ－１，３－チアゾール－５－イル）エタノン（Ｐ５）を白色の固体として回収する（２．５ｇ、４０％）。

【０２３８】

工程ＩＶ：Ｎ－（５－アセチル－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体（Ｐ６）、ここで、R^2およびR^3はＨであり、R^4はメチルであり、ＸはＳである）

上文に記載したように工程ＩＩＩで得られた１－（２－アミノ－１，３－チアゾール－５－イル）エタノン（２ｇ、９．６６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）の混合物に溶解する。得られた溶液を０℃に冷却する。アセチルクロリド（１．１ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＲＴで一晩撹拌する。その後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出する（５０ｍＬで３回）。有機相を一緒にして、水およびブラインにより洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、エバポレーションし、Ｎ－（５－アセチル－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド（Ｐ６）を白色の固体として得る（２．１ｇ、８７％）。

【０２３９】

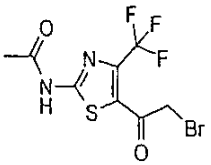
工程Ｖ：Ｎ－［５－（２－ブロモアセチル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体４）

上文に記載したように工程ＩＶで得られたＮ－（５－アセチル－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド（１．５ｇ、６ｍｍｏｌ）をジオキサン（５０ｍＬ）に溶解する。臭素（０．９６ｇ、６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で２４時間加熱する。反応混合物を濃縮する。生じた固体をろ過によって単離し、酢酸エチルおよび石油エーテルにおいて再結晶し、中間体４を灰白色の固体として得る（１．２ｇ、６０％）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．１７（ｓ、３Ｈ）、４．７６（ｓ、２Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、１２．６７（ｂｒ ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：２６１．０９；M^+（ＥＳＩ）：２６３．１４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７９分（純度：９４．３２％）。

【０２４０】

中間体５：Ｎ－［５－（２－ブロモアセチル）－４－トリフルオロメチルチアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体（Ｐ１）、ここで、R^2はＨであり、R^3はCF_3であり、R^4はメチルであり、ＸはＳである）の調製

【化２０】



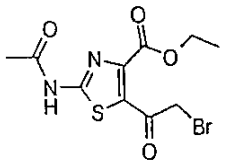
中間体５

【０２４１】

工程Ｉ：１－［２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル］エタノン（中間体（Ｐ５）、ここで、R^2はＨであり、R^3はCF_3である）

ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨードベンゼン（３ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を、１，１，１－トリフルオロペンタン－２，４－ジオン（１ｇ、６．４ｍｍｏｌ）を含むＡＣＮ（１０ｍＬ）における溶液に加える。得られた混合物を還流下で４５分間加熱し、その後、ＲＴに冷却し、チオ尿素（０．５９ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を加える。混合物を還流下で４時間加熱し、その後、一晩放置する。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび石油エーテルにおいて再結晶し、１－［２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル］エタノン（Ｐ８）を白色の固体として得る（１．２ｇ、７９％）。

【０２４２】
工程ＩＩ：Ｎ－［５－アセチル－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体（Ｐ６）、ここで、R^2はＨであり、R^3はCF_3であり、R^4はメチルであり、ＸはＳである）
上文に記載したように工程Ｉで得られた１－［２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル］エタノン（１ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（７．５ｍＬ）、ＤＣＭ（７．５ｍＬ）およびピリジン（１ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の混合物に溶解する。得られた溶液を０℃に冷却し、アセチルクロリド（０．６ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を加える。混合物をＲＴで一晩撹拌する。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出する（２５ｍＬで３回）。有機相を一緒にして水およびブラインにより洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮する。得られた粗生成物のＮ－［５－アセチル－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミドをさらに精製することなく次の工程で使用する（１．１ｇ、９０％）
【０２４３】
工程ＩＩＩ：２－アセチルアミノ－４－（トリフルオロメチル）－５－ブロモアセチルチアゾール（中間体５）
上文に記載したように工程ＩＩで得られたＮ－［５－アセチル－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（１ｇ、４．２ｍｍｏｌ）をジオキサン（５０ｍＬ）に溶解する。臭素（０．６７ｇ、４．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で２４時間加熱する。反応混合物を濃縮する。得られた粗化合物を酢酸エチルおよび石油エーテルにおいて再結晶し、中間体５を得る（０．８ｇ、６０％）。これには、ビス－臭素化中間体が４：６の比率で混合している。しかしながら、これを、下文に記載の反応においてそのまま使用する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、４．７３（ｓ、２Ｈ）、１３．０８（ｓ、１Ｈ）。^{19}Ｆ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：－６１．２２。M^-（ＥＳＩ）：３２９．１；M^+（ＥＳＩ）：３３１．３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．９０分（純度：４１．４７％）。
【０２４４】
中間体６：エチル２－（アセチルアミノ）－５－（ブロモアセチル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（中間体（Ｐ１）、ここで、R^2はＨであり、R^3はＣＯＯＥｔであり、R^4はメチルであり、ＸはＳである）の調製
【化２１】



中間体６

【０２４５】
工程Ｉ：エチル５－アセチル－２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（中間体（Ｐ５）、ここで、R^2はＨであり、R^3はＣＯＯＥｔである）
ジオキソバレラート（２ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）をCCl_4（２０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却する。$SOCl_2$（１．７ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＲＴで１時間撹拌する。反応混合物を濃縮する。得られた残渣を無水アルコール（２０ｍＬ）に溶解する。チオ尿素（１．４ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＲＴで一晩撹拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する（２５ｍＬで３回）。有機相を一緒にして、水およびブラインにより洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。ろ過および溶媒のエバポレーションにより、エチル５－アセチル－２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキ

シラートを白色の固体として得る（０．８ｇ、２９％）。これをさらに精製することなく次の工程で使用する。

【０２４６】

工程ＩＩ：エチル５－アセチル－２－（アセチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（中間体（Ｐ６）、ここで、R^2はＨであり、R^3はＣＯＯＥｔであり、R^4はメチルであり、ＸはＳである）

上文に記載したように工程Ｉで得られたエチル５－アセチル－２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（０．８ｇ、３．７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）およびピリジン（０．７３ｇ、９．３ｍｍｏｌ）の混合物に溶解する。得られた混合物を０℃に冷却し、アセチルクロリド（０．４３ｇ、５．６ｍｍｏｌ）を加える。混合物をＲＴで一晩撹拌する。混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈する。有機相を水およびブラインにより洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮する。得られた粗生成物を酢酸エチルおよび石油エーテルにおいて再結晶し、エチル５－アセチル－２－（アセチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラートを白色の固体として得る（０．６ｇ、６２％）。

【０２４７】

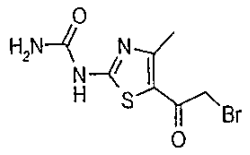
工程ＩＩＩ：エチル２－（アセチルアミノ）－５－（ブロモアセチル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（中間体Ｐ６）

上文に記載したように工程ＩＩで得られたエチル５－アセチル－２－（アセチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（０．６ｇ、２．３ｍｍｏｌ）をジオキサン（５０ｍＬ）に溶解する。臭素（０．３７ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で２４時間加熱する。反応混合物を濃縮する。得られた粗化合物を酢酸エチルおよび石油エーテルの混合物において再結晶し、中間体６を白色の固体として得る（０．７ｇ、９０％）。これには、１９％のビス臭素化中間体が混入している。しかしながら、これを、下文に記載の反応においてそのまま使用する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１．２７（ｍ、３Ｈ）、２．１９（ｓ、３Ｈ）、４．３１（ｍ、２Ｈ）、４．７４（ｓ、２Ｈ）、１２．９０（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３３３．１；M^+（ＥＳＩ）：３３５．１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．６６分（純度：７０．５４％）。

【０２４８】

中間体７：Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体（Ｐ１）、ここで、R^2はＨであり、R^3およびR^4はメチルであり、ＸはＳである）の調製

【化２２】



中間体７：

【０２４９】

工程１：Ｎ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体（Ｐ６）、ここで、R^2はＨであり、R^3はメチルであり、R^4はＮＨ３あり、ＸはＳである）

２－アミノ－４－メチル－５－アセチルチアゾール（３ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解する。ＣＤＩ（３．５ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＲＴで３時間撹拌する。アンモニア（ジオキサンにおいて０．５Ｎ）（６０ｍＬ、３０ｍｍ

ｏｌ）を加え、混合物を閉鎖系で２日間撹拌する。生じた沈殿をろ過によって回収し、石油エーテルにより洗浄し、真空下で乾燥し、Ｎ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル）ウレアを無色の固体として得る（１．５ｇ、３９％）。

【０２５０】

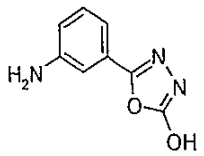
工程ＩＩ：Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体７）

上文に記載したように工程Ｉで得られたＮ－（５－アセチル－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル）ウレア（１．５ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（２００ｍＬ）に溶解する。臭素（１．２ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃に一晩加熱する。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物を酢酸エチルおよび石油エーテルの混合物において再結晶し、中間体７を白色の固体として得る（０．５５ｇ、２６％）。これには、７％のビス臭素化中間体および５５％の出発物質が混合している。しかしながら、これを、下文に記載の反応においてそのまま使用する。M^-（ＥＳＩ）：２７７．８１；M^+（ＥＳＩ）：２７９．８９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７８分（純度：３６．２９％）。

【０２５１】

アミン１：５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オール（アミン（NHR^5R^6）、ここで、R^5はＨであり、R^6は５－フェニル－［１，３，４］オキサジアゾール－２－オールである）の調製

【化２３】



アミン１

【０２５２】

工程１：３－ニトロ安息香酸メチル

３－ニトロ安息香酸（１．００ｇ、５．９８ｍｍｏｌ；１．００当量）をトルエン（１５ｍｌ）に溶解する。トルエンおよびＭｅＯＨ（１／１）におけるトリメチルシリルジアゾメタン（８．９８ｍｌ；２．００Ｍ；１７．９５ｍｍｏｌ；３．００当量）を滴下して加える。溶液をＲＴで１．５時間撹拌する。溶媒を除き、３－ニトロ安息香酸メチルを黄色の粉末として得る（９４０．７０ｍｇ；８６．７９％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：３．９２（ｓ、３Ｈ）、７．８４（ｍ、１Ｈ）、８．３５（ｍ、１Ｈ）、８．５０（ｍ、１Ｈ）、８．６２（ｍ、１Ｈ）。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．８分（純度：９９．１％）。

【０２５３】

工程ＩＩ：３－ニトロベンゾヒドラジド

３－ニトロ安息香酸メチル（９４０．７０ｍｇ；５．１９ｍｍｏｌ；１．００当量）をＥｔＯＨ（２４．００ｍｌ）に溶解する。ヒドラジン水和物（４．０４ｍｌ；８３．０９ｍｍｏｌ；１６．００当量）を加え、混合物をＲＴで１時間撹拌する。混合物を６０℃で６時間撹拌し、次いでＲＴで一晩撹拌する。形成された沈殿物をろ過し、真空下で乾燥し、３－ニトロベンゾヒドラジドを灰白色の固体として得る（８１５．９０ｍｇ；８６．７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：４．６２（ｓ、２Ｈ）、７．７６（ｍ、１Ｈ）、８．２４（ｍ、１Ｈ）、８．３６（ｍ、１Ｈ）、８．６３（ｓ、１Ｈ）、１０．１５（ｓ、１Ｈ）。

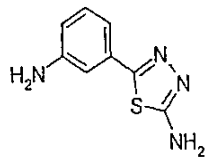
【０２５４】

工程ＩＩＩ：５－（３－ニトロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オール

１，１’－カルボニルジイミダゾール（６４１．１８ｍｇ；３．９５ｍｍｏｌ；１．００当量）を、３－ニトロベンゾヒドラジド（７１５．９０ｍｇ；３．９５ｍｍｏｌ；１．００当量）およびトリエチルアミン（８２２．１８μｌ；５．９３ｍｍｏｌ；１．５０当量）を含むＤＭＦ（３０．００ｍｌ）における０℃の溶液に加える。反応混合物を０℃～ＲＴの間で４時間撹拌する。溶媒を真空下で除き、オレンジ色のオイルを得る。これをＤＣＭに可溶化し、ＨＣｌ（０．１Ｍ）により洗浄する。有機相を濃縮する。得られた沈殿物をろ過によって回収し、５－（３－ニトロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オールを白色の固体として得る（４６９．９０ｍｇ；５８％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：７．８４（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｍ、２Ｈ）、１２．９１（ｓ、１Ｈ）。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．０６分（純度：９７．５％）。

【０２５５】
工程ＩＶ：５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オール（アミン１）
フラスコにおいて、５－（３－ニトロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オール（３６９．９０ｍｇ；１．７９ｍｍｏｌ；１．００当量）をＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）に不活性な雰囲気下で溶解する。パラジウム（１０％）担持活性炭（１９０．０３ｍｇ；０．１８ｍｍｏｌ；０．１０当量）を加え、反応混合物をＲＴで５分間撹拌する。その後、混合物を大気圧の水素のもとに置く。反応が２時間後には完了する。混合物をセライトでろ過し、ＭｅＯＨにより洗浄する。溶媒を真空下でエバポレーションし、５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オールを白色の粉末として得る（２８３．３０ｍｇ；８９．５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：５．４３（ｓ、２Ｈ）、６．７０（ｍ、１Ｈ）、６．８９（ｍ、１Ｈ）、７．０８（ｓ、１Ｈ）、７．１４（ｍ、１Ｈ）、１２．４４（ｓ、１Ｈ）。

【０２５６】
アミン２：５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（アミン（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）、ここで、Ｒ^{5}はＨであり、Ｒ^{6}は５－フェニル－［１，３，４］チアジアゾール－２－イルアミンである）の調製
【化２４】



アミン２

【０２５７】
チオセミカルバジド（４５５．６９ｍｇ；５．００ｍｍｏｌ；１．００当量）および３－アミノベンゾニトリル（５９０．６９ｍｇ；５．００ｍｍｏｌ；１．００当量）をＴＦＡ（２．５０ｍｌ）中で６０℃で４ｈ００にわたって加熱する。混合物が濃い黄色の溶液になる。反応混合物を氷－水（１５ｍＬ）に注ぎ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液により中和する。生じた沈殿物をろ過し、５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンを灰白色の固体として得る（２９１．００ｍｇ；３０．２７％）。

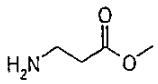
【０２５８】
水層を酢酸エチルで抽出する（１５ｍＬで３回）。有機層を一緒にして、飽和ＮａＣｌ溶液により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンおよびＮ－［３－（５－アミノ－［１，３，４］チアジアゾール－２－イル）フェニル］－２，２，２－トリフルオロアセトア

ミドの１：１混合物を得る（５２６．００ｍｇ）。所望されないトリフルオロアセトアミドは、アンモニア／メタノールの２Ｎ溶液（３０当量）に溶解し、室温で３時間撹拌することによって定量的収率で脱保護することができる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：５．２９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．５９（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｍ、１Ｈ）、６．９６（ｍ、１Ｈ）、７．０６（ｔ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：１９１．３。Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：１９３．３。

【０２５９】

アミン３：式（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）（ここで、Ｒ^{5}はＨであり、Ｒ^{6}はカルボン酸を含有する）のアミノ酸のエステル化のための一般的手順；例えば、３－アミノプロパン酸メチル（アミン（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）、ただし、Ｒ^{5}がＨであり、Ｒ^{6}がメチルプロパノアートである）の調製

【化２５】



アミン３

【０２６０】

ＭｅＯＨ（２０．００ｍｌ）におけるβ－アラニン（２．００ｇ；２２．４５ｍｍｏｌ；１．００当量）の混合物を５℃に冷却する。チオニルクロリド（３．２６ｍｌ；４４．９０ｍｍｏｌ；２．００当量）を、激しい撹拌のもとで１５分かけてゆっくり加える。添加が終了した後、反応混合物を還流下で一晩加熱する。反応混合物を真空下で濃縮する。得られたオイルを乾燥エーテルで処理し、３－アミノプロパン酸メチルを白色の固体として得る（２．４８ｇ；７９．０８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：２．７１（ｍ、２Ｈ）、２．９７（ｓ、２Ｈ）、３．６２（ｓ、３Ｈ）、８．２２（ｓ、２Ｈ、ＮＨ$_{2}$）。

【０２６１】

チオウレア（Ｐ２ａ）の調製：手順Ａ

適切なアミンＲ^{5}Ｒ^{6}ＮＨ（１当量）（ＨＣｌ塩として）およびＫＳＣＮ（１．５当量）をＴＨＦ中で還流下で加熱する（０．５Ｍ）。反応が完了したとき、混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。有機相を一緒にして、ＨＣｌ（１Ｎ）およびブラインにより洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥した。ろ過および濃縮の後、単離されたチオウレア（Ｐ２ａ）を、下文に記載の一般的手順１に従ってビス－チアゾール合成またはオキサゾール－チアゾール合成において使用する。

【０２６２】

チオウレア（Ｐ２ａ）の調製：手順Ｂ

適切なアミンＲ^{5}Ｒ^{6}ＮＨ（１当量）をアセトンに溶解する（１Ｍ）。この溶液を、アセトンにおけるエトキシカルボニルイソチオシアナート（０．８当量）（０．５Ｍ）の混合物に加える。反応の進行をＬＣ－ＭＳによって追跡する。反応が完了したとき、水性ＨＣｌ（１８％）を加え、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出する。有機相を一緒にして、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、ろ過し、エバポレーションする。生成物は、通常、チオウレアへの加水分解のためにそのまま使用するために十分な純粋であるか、または、最終的には、フラッシュクロマトグラフィーによって精製される。得られたＮ－エトキシカルボニルチオウレアを濃ＨＣｌにおいて１００℃で加熱する（０．１Ｍ）。脱保護が完了したとき、混合物を水で希釈し、ＮＨ$_{4}$ＯＨ溶液で塩基性にし、ＥｔＯＡｃで抽出する（３回）。有機相を一緒にして、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥する。ろ過およびエバポレーションされて単離されたチオウレア（Ｐ２ａ）を、その後、下文に記載の一般的手順１に従ってビス－チアゾール合成ま

たはオキサゾール－チアゾール合成において使用する。

【０２６３】

チオウレア（Ｐ２ａ）の調製：手順Ｃ

ベンゾイルクロリド（１．１当量～１．４当量）を試薬規格のアセトンにおけるNH_4SCN（１．１当量～１．４当量）の新しく調製された溶液（０．１Ｍ）に５分かけて加え（発熱）、混合物を還流下で約１５分間加熱する。加熱を停止し、適切なアミンR^5R^6NH（１当量）（希釈せずに、または、アセトン溶液のいずれかで）を、激しい還流を維持しながら、できる限り迅速に加える。添加後、混合物を還流下で１５分間～３０分間加熱し、その後、激しく撹拌しながら、過剰な破砕した氷に注ぐ。得られた固体を集め、H_2Oにより十分に洗浄し、その後、冷H_2O／ＭｅＯＨ（１：１）またはＭｅＯＨにより洗浄する。生成物は、通常、チオウレアへの加水分解のためにそのまま使用するために十分な純粋であるか、または、最終的には、フラッシュクロマトグラフィーによって精製される。

【０２６４】

得られたＮ－ベンゾイルチオウレアを、５％ＮａＯＨ水溶液の事前に加熱された（約８０℃）の撹拌溶液に一度に加える（０．５Ｍ）。脱保護が完了したとき、混合物を、過剰な水性ＨＣｌを含有する氷に注ぐ。ｐＨをNH_4OHにより８～８．５に調節する。所望するチオウレアをろ過し、NH_4OHおよび水により洗浄し、または、ＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。単離されたチオウレア（Ｐ２ａ）を、その後、下文に記載の一般的手順１に従ってビス－チアゾール合成またはオキサゾール－チアゾール合成において使用する。

【０２６５】

チオウレア（Ｐ２ａ）の調製：手順Ｄ

適切なアミンR^5R^6NH（１当量）を１：１のクロロホルム／水の混合物に加える（０．１Ｍ）。飽和$NaHCO_3$水溶液（３当量）、次いでチオホスゲン（１．１当量）を０℃で滴下して加える。２相混合物をｒ．ｔ．で一晩撹拌する。反応の進行をＴＬＣによって追跡する。完了後、有機相を分離し、水により洗浄し、$MgSO_4$で乾燥する。エタノールにおけるアンモニアの飽和溶液（１体積）をクロロホルム溶液に加え、ｒ．ｔ．で一晩撹拌する。反応混合物を濃縮し、予想されるチオウレアを得る。これは粗生成物として保存されるか、または、好適な溶媒において再結晶される。単離されたチオウレアを、下文に記載の一般的手順１に従ってビス－チアゾール合成またはオキサゾール－チアゾール合成において使用する。

【０２６６】

チオウレア（Ｐ２ａ）の調製：手順Ｅ

適切なアミンR^5R^6NH（１当量）をＴＨＦに溶解する（０．０５Ｍ～０．１Ｍ）。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１当量）を加え、混合物を０℃に冷却する。チオホスゲン（１当量）を滴下して加える。反応液を０℃で保つ。反応の進行をＬＣ－ＭＳによって追跡する。完了後、エタノールにおけるアンモニア（２Ｍ）（５当量）を加え、反応混合物をＲＴで撹拌する。変換が完了した後、溶媒を減圧下で除き、予想されるチオウレア（Ｐ２ａ）を得る。これは粗生成物として保存されるか、または、好適な溶媒において再結晶される。単離されたチオウレアを、下文に記載の一般的手順１に従ってビス－チアゾール合成またはオキサゾール－チアゾール合成において使用する。

【０２６７】

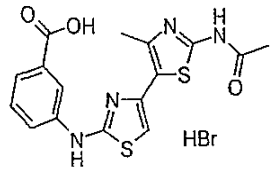
ビス－チアゾール合成またはオキサゾール－チアゾール合成：一般的手順１

中間体Ｐ１または中間体Ｐ１ａをＥｔＯＨに溶解し（０．５Ｍ）、適切なチオウレアを加える（１当量）。Ｐ１またはＰ１ａが塩として使用されるときには、ＴＥＡ（３当量）がチオウレアの添加の前に加えられる。混合物を－２０℃から還流までの範囲の温度で１時間～２４時間撹拌する。反応が完了したとき、ＴＥＡ（２当量～３当量）を加える。所望する生成物（Ｉａ）または生成物（Ｉｂ）を下記の実施例で示されるように単離する。

【０２６８】

実施例１：３－｛［２－（アセチルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸の臭化水素酸塩

【化２６】



(1)

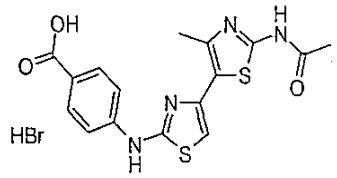
【０２６９】

一般的手順１に従って、３－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］安息香酸（Ａｌｄｒｉｃｈ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で３０分間撹拌する。所望する生成物を反応混合物からろ過し、冷ＥｔＯＨにより洗浄する。化合物（１）をカーキ色の固体として単離する（６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｓ、３Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、７．４４（ｍ、１Ｈ）、７．４９（ｍ、１Ｈ）、７．９２（ｍ、１Ｈ）、８．２５（ｍ、１Ｈ）、１０．４９（ｓ、１Ｈ）、１１．８３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３７３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３７５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．６分（純度：９２．８％）。

【０２７０】

実施例２：４－｛［２－（アセチルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸の臭化水素酸塩

【化２７】



(2)

【０２７１】

一般的手順１に従って、４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］安息香酸（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。

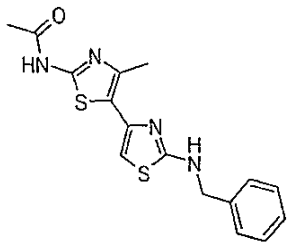
【０２７２】

混合物をｒ．ｔ．で３０分間撹拌する。所望する生成物を反応混合物からろ過し、冷ＥｔＯＨにより洗浄する。化合物（２）を白色の固体として単離する（６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｍ、３Ｈ）、７．００（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、２Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、２Ｈ）、１０．７１（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３７３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３７５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３分（純度：９５％）。

【０２７３】

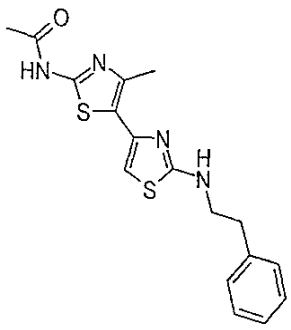
実施例３：Ｎ－［２－（ベンジルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾー

ル－２－イル］アセトアミド
【化２８】



(3)

【０２７４】
一般的手順１に従って、Ｎ－ベンジルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（３）を明黄色の固体として単離する（３４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．２７（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、４．６１（ｍ、２Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、７．４９（ｍ、５Ｈ）、８．４０（ｍ、１Ｈ）、１２．１４（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３４３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３４５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．７９分（純度：９９．６％）。
【０２７５】
実施例４：Ｎ－｛４－メチル－２－［（２－フェニルエチル）アミノ］－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド
【化２９】



(4)

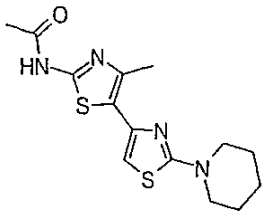
【０２７６】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－フェニルエチル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（４）を明黄色の固体として単離した（７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ１．９３（ｓ、３Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．２６（ｍ、２Ｈ）

、６．４３（ｓ、１Ｈ）、７．０７（ｍ、５Ｈ）、７．６４（ｍ、１Ｈ）、１１．７９（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３５７；M^+（ＥＳＩ）：３５９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．７９分（純度：９３．３％）。

【０２７７】

実施例５：Ｎ－（４－メチル－２－ピペリジン－１－イル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド

【化３０】



(5)

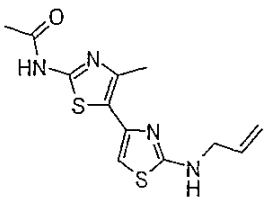
【０２７８】

一般的手順１に従って、ピペリジン－１－カルボチオアミド（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（５）を無色の固体として単離する（８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．４６（ｍ、６Ｈ）、１．９８（ｓ、３Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）、３．２９（ｍ、４Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、１１．８６（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３２１；M^+（ＥＳＩ）：３２３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．７３分（純度：９５．２％）。

【０２７９】

実施例６：Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド

【化３１】



(6)

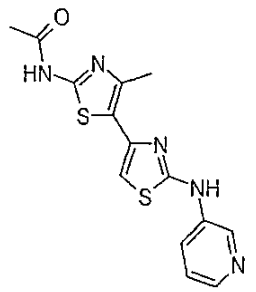
一般的手順１に従って、Ｎ－アリルチオウレア（Ｆｌｕｋａ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（６）を明緑色の固体として単離する（６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、３．９０（ｍ、２Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、Ｊ＝１２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２８

（ｄｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、Ｊ＝１８Ｈｚ、１Ｈ）、５．９４（ｍ、１Ｈ）、６．６５（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｍ、１Ｈ）、１１．９９（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：２９３；M^+（ＥＳＩ）：２９５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．９９分（純度：９８．７％）。

【０２８０】

実施例７：Ｎ－［４－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド

【化３２】



(7)

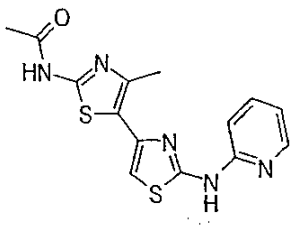
【０２８１】

一般的手順１に従って、Ｎ－ピリジン－３－イルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（７）を明るいオレンジ色の固体として単離する（９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１８（ｓ、３Ｈ）、２．５３（ｍ、３Ｈ）、７．０１（ｓ、１Ｈ）、７．４１（ｍ、１Ｈ）、８．１７（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｍ、１Ｈ）、８．８９（ｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、１Ｈ）、１０．５７（ｓ、１Ｈ）、１２．１１（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３３０；M^+（ＥＳＩ）：３３２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．９７分（純度：９８％）。

【０２８２】

実施例８：Ｎ－［４－メチル－２－（ピリジン－２－イルアミノ）－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド

【化３３】



(8)

【０２８３】

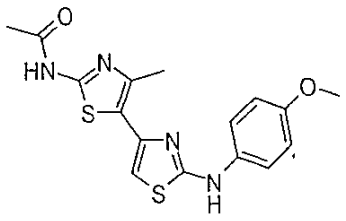
一般的手順１に従って、Ｎ－ピリジン－２－イルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、

ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（８）をベージュ色がかった黄色の固体として単離する（５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１７（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｓ、３Ｈ）、６．９８（ｍ、１Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、７．１２（ｍ、１Ｈ）、７．７５（ｍ、１Ｈ）、８．３５（ｍ、１Ｈ）、１１．４９（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^{-}（ＥＳＩ）：３３０；M^{+}（ＥＳＩ）：３３２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．０７分（純度：９８．２％）。

【０２８４】

実施例９：Ｎ－｛２－［（４－メトキシフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化３４】



(9)

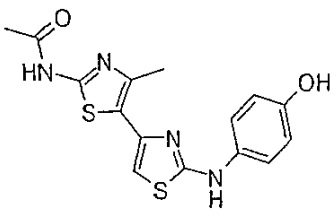
【０２８５】

一般的手順１に従って、Ｎ－（４－メトキシフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（９）を褐色の固体として単離する（６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．２５（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、６．９４（ｍ、２Ｈ）、７．５７（ｍ、２Ｈ）。M^{-}（ＥＳＩ）：３５９；M^{+}（ＥＳＩ）：３６１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．２９分（純度：９６．３％）。

【０２８６】

実施例１０：Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化３５】



(10)

【０２８７】

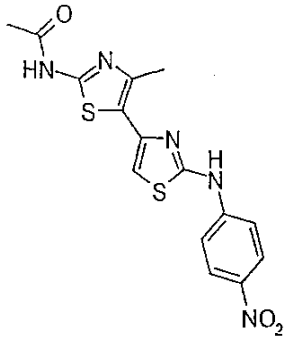
一般的手順１に従って、Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］

アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌した。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１０）を明るいピンク色の固体として単離する（５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１７（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、６．７９（ｍ、３Ｈ）、７．４３（ｍ、２Ｈ）、９．１９（ｓ、１Ｈ）、９．９８（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３４５；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３４７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．５２分（純度：９９％）。

【０２８８】

実施例１１：Ｎ－｛４－メチル－２－［（４－ニトロフェニル）アミノ］－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化３６】



(11)

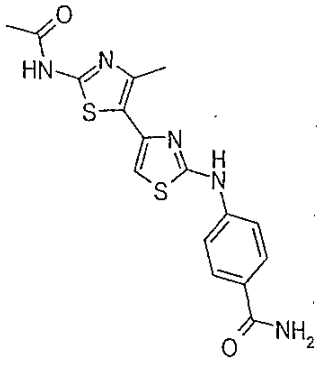
【０２８９】

一般的手順１に従って、Ｎ－（４－ニトロフェニル）チオウレア（Ａｌｄｒｉｃｈ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で２０時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１１）をオレンジ色の固体として単離する（４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、７．１０（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｍ、２Ｈ）、８．２３（ｍ、２Ｈ）、１１．１０（ｓ、１Ｈ）、１２．０９（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３７４；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３７６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．６９分（純度：１００％）。

【０２９０】

実施例１２：４－｛［２－（アセチルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド

【化３７】



(12)

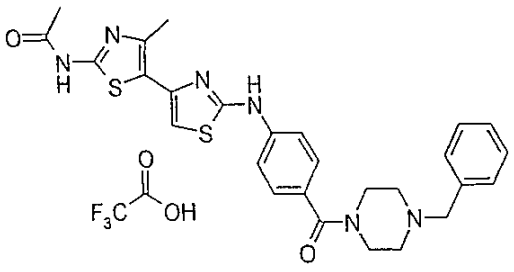
【０２９１】

一般的手順１に従って、４－［（４－アミノカルボノチオイル）アミノ］ベンズアミド（これは４－アミノベンズアミド（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｃに従って得られる）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１２）を明るいベージュ色の固体として単離する（２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、６．９７（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．８５（ｍ、３Ｈ）、１０．６０（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３７２；M^+（ＥＳＩ）：３７４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．７３分（純度：９９．５％）。

【０２９２】

実施例１３：Ｎ－［２－（｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝アミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩

【化３８】



(13)

【０２９３】

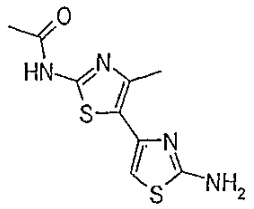
一般的手順１に従って、Ｎ－｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝チオウレア（これは市販の｛４－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）カルボニル］フェニル｝アミンから手順Ｃに従って得られる）をＮ－［５－（ブロモア

セチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（１３）をベージュ色の固体として単離する（４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、３．２５（ｍ、６Ｈ）、３．８８（ｍ、２Ｈ）、４．３６（ｍ、２Ｈ）、６．９８（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｍ、７Ｈ）、７．７３（ｍ、２Ｈ）、９．９０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．６０（ｓ、１Ｈ）、１２．０８（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：５３１；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：５３３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．７６分（純度：９９．９％）。

【０２９４】

実施例１４：Ｎ－（２－アミノ－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド

【化３９】



(14)

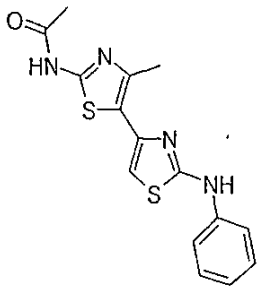
【０２９５】

一般的手順１に従って、チオ尿素（Ｆｌｕｋａ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（２当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１４）をベージュ色の固体として単離する（８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１７（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、７．１８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１２．０２（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：２５３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：２５５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．２１分（純度：９９．９％）。

【０２９６】

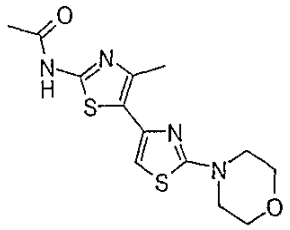
実施例１５：Ｎ－（２－アニリノ－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド

【化４０】



(15)

【０２９７】
一般的手順１に従って、Ｎ－フェニルチオウレア（Ａｌｄｒｉｃｈ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。化合物（１５）を褐色がかった緑色の固体として単離する（定量的）。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、６．９６（ｍ、１Ｈ）、７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．６３（ｍ、２Ｈ）、１０．２９（ｓ、１Ｈ）、１２．００（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３２９；M^+（ＥＳＩ）：３３１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．４５分（純度：９６．６％）。
【０２９８】
実施例１６：Ｎ－（４－メチル－２－モルホリン－４－イル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド
【化４１】



(16)

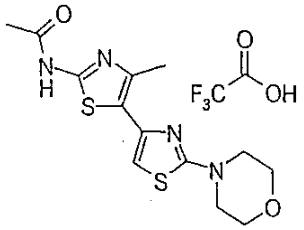
【０２９９】
一般的手順１に従って、モルホリン－４－カルボチオアミド（これはモルホリン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｂに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１６）を明るいベージュ色の固体として単離する（７４％）。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、３．４２（ｍ、４Ｈ）、３．７４（ｍ、４Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、１２．

０３（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３２３；M^+（ＥＳＩ）：３２５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．５分（純度：９９．５％）。

【０３００】

実施例１７：Ｎ－［４－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩

【化４２】



(17)

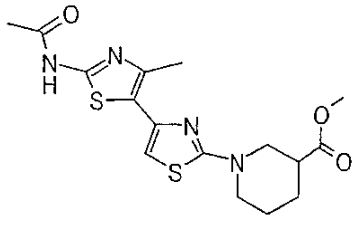
【０３０１】

一般的手順１に従って、４－メチルピペラジン－１－カルボチオアミド（これは１－メチルピペラジン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｂに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（１７）を緑色のオイルとして単離する（６７％）。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）δ２．３６（ｓ、３Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｓ、３Ｈ）、３．１０（ｍ、２Ｈ）、３．８３（ｍ、６Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、１４．９２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３３６；M^+（ＥＳＩ）：３３８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７１分（純度：９３％）。

【０３０２】

実施例１８：メチル１－［２－（アセチルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］ピペリジン－３－カルボキシラート

【化４３】



(18)

【０３０３】

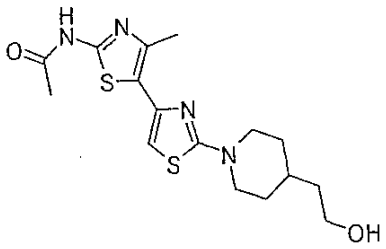
一般的手順１に従って、エチル１－（アミノカルボノチオイル）ピペリジン－３－カルボキシラート（これはエチルピペリジン－３－カルボキシラート（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｂに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾ

ール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１８）を明黄色の固体として単離する（６１％）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．７２（ｓ、３Ｈ）、２．０１（ｍ、１Ｈ）、２．１６（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、２．７３（ｍ、１Ｈ）、３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．７１（ｍ、１Ｈ）、４．００（ｍ、１Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、１２．０５（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３７９；M^+（ＥＳＩ）：３８１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．１１分（純度：９０．８％）。

【０３０４】

実施例１９：Ｎ－｛２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化４４】



(19)

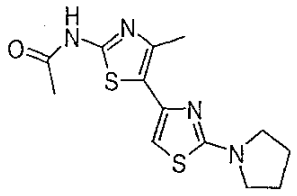
【０３０５】

一般的手順１に従って、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボチオアミド（これは２－ピペリジン－４－イルエタノール（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｂに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（１９）をベージュ色の固体として単離する（４８％）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．２５（ｍ、２Ｈ）、１．４４（ｍ、２Ｈ）、１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．７９（ｍ、２Ｈ）、２．１６（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、３．０５（ｍ、２Ｈ）、３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．９２（ｍ、２Ｈ）、４．４３（ｔ、Ｊ＝６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、１２．０４（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６５；M^+（ＥＳＩ）：３６７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．２５分（純度：９５．９％）。

【０３０６】

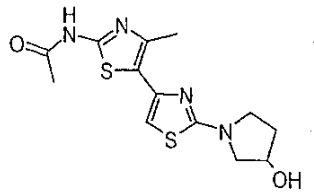
実施例２０：Ｎ－（４－メチル－２－ピロリジン－１－イル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル）アセトアミド

【化４５】



(20)

【０３０７】
一般的手順１に従って、ピロリジン－１－カルボチオアミド（これはピロリジン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｂに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（２０）を明黄色の固体として単離する（５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．００（ｍ、４Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、３．４１（ｍ、４Ｈ）、６．７２（ｓ、１Ｈ）、１２．００（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３０７；M^+（ＥＳＩ）：３０９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．８３分（純度：９８．８％）。
【０３０８】
実施例２１：Ｎ－［２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド
【化４６】



(21)

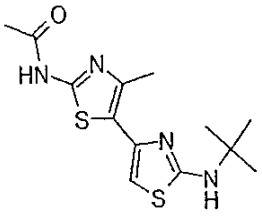
【０３０９】
一般的手順１に従って、３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボチオアミド（これはピロリジン－３－オール（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｂに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（２１）を明るいベージュ色の固体として単離する（５４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．８５～１．９６（ｍ、１Ｈ）、２．０～２．１４（ｍ、１Ｈ）、２．１１（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、３．２７（ｍ、１Ｈ）、３．４１～３．５６（ｍ、３Ｈ）、４．４０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．０５（ｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、１１．９７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３２３．２；M^+（ＥＳＩ）：３２５．２

。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．４分（純度：９８．４％）。

【０３１０】

実施例２２：Ｎ－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド

【化４７】



(22)

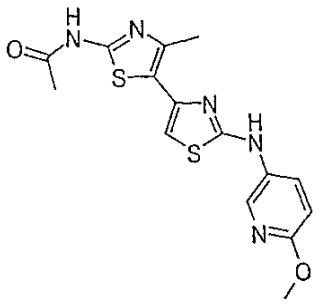
【０３１１】

一般的手順１に従って、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で１．５時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。化合物（２２）を暗黄色の固体として単離する（定量的）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．３８（ｓ、９Ｈ）、２．１０（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ）、１１．７０（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３０９．３；M^+（ＥＳＩ）：３１１．３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．５分（純度：９６．７％）。

【０３１２】

実施例２３：Ｎ－｛２－［（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化４８】



(23)

【０３１３】

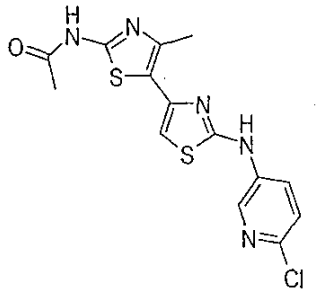
一般的手順１に従って、Ｎ－（６－メトキシピリジン－３－イル）チオウレア（これは６－メトキシピリジン－３－アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｃに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液

に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２３）を褐色がかったベージュ色の固体として単離する（７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１５（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、９Ｈｚ、１Ｈ）、８．６３（ｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、１Ｈ）、１０．２４（ｓ、１Ｈ）、１２．０６（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３６０．３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３６２．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．６分（純度：９７．６％）。

【０３１４】

実施例２４：Ｎ－｛２－［（６－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化４９】



(24)

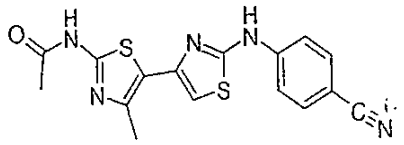
【０３１５】

一般的手順１に従って、Ｎ－（６－クロロピリジン－３－イル）チオウレア（これは６－クロロピリジン－３－アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｃに従って得られる）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２４）を明るいベージュ色の固体として単離する（７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１６（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｄｄ、Ｊ＝３、９Ｈｚ、１Ｈ）、８．７９（ｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、１Ｈ）、１０．７０（ｓ、１Ｈ）、１２．０９（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３６４；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．３分（純度：９８．７％）。

【０３１６】

実施例２５：Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化５０】

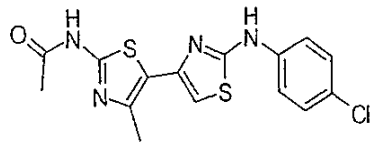


(25)

【０３１７】
一般的手順１に従って、Ｎ－（４－シアノフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２５）をベージュ色の固体として単離する（７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｍ、４Ｈ）、１０．８５（ｓ、１Ｈ）、１１．９５（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３５４．３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３５６．３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．５分（純度：９９．５％）。

【０３１８】
実施例２６：Ｎ－｛２－［（４－クロロフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化５１】

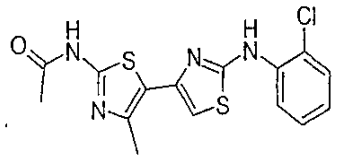


(26)

【０３１９】
一般的手順１に従って、Ｎ－（４－クロロフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２６）をベージュ色の固体として単離する（４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、７．３７（ｍ、Ｊ＝９Ｈｚ、２Ｈ）、７．６６（ｍ、Ｊ＝９Ｈｚ、２Ｈ）、１０．４３（ｓ、１Ｈ）、１１．８５（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３６３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３６５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．９分（純度：９９．９％）。

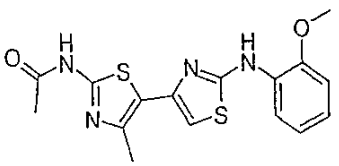
【０３２０】
実施例２７：Ｎ－｛２－［（２－クロロフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化５２】



(27)

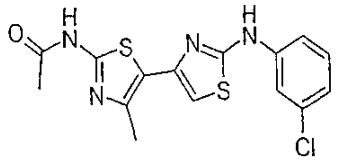
【０３２１】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－クロロフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２７）を褐色の固体として単離する（５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．４８（ｍ、１Ｈ）、８．３０（ｍ、１Ｈ）、９．７３（ｓ、１Ｈ）、１２．１０（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３６３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３６５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．８分（純度：９７．７％）。
【０３２２】
実施例２８：Ｎ－｛２－［（２－メトキシフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド
【化５３】



(28)

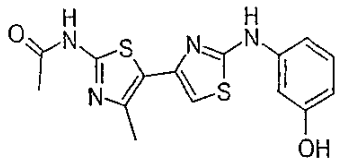
【０３２３】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－メトキシフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２８）を白色の固体として単離する（６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．９１～７．０５（ｍ、３Ｈ）、８．３３（ｍ、１Ｈ）、９．５９（ｓ、１Ｈ）、１１．８５（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３５９；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３６１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．５分（純度：１００％）。
【０３２４】
実施例２９：Ｎ－｛２－［（３－クロロフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化５４】



(29)

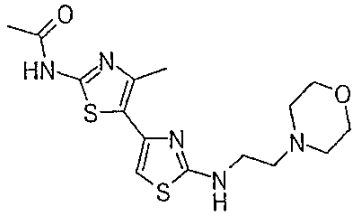
【０３２５】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３－クロロフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（２９）をベージュ色の固体として単離する（８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、７．００（ｍ、１Ｈ）、７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．４０（ｍ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、１０．５２（ｓ、１Ｈ）、１２．１０（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６３；M^+（ＥＳＩ）：３６５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．９分（純度：９９．８％）。
【０３２６】
実施例３０：Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド
【化５５】



(30)

【０３２７】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３－ヒドロキシフェニル）チオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。化合物（３０）をカーキ色の固体として単離する（７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、６．３８（ｍ、１Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、７．０１～７．０９（ｍ、３Ｈ）、９．３６（ｓ、１Ｈ）、１０．１５（ｓ、１Ｈ）、１１．８５（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３４５；M^+（ＥＳＩ）：３４７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．９分（純度：９９．６％）。
【０３２８】
実施例３１：Ｎ－｛４－メチル－２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミドの塩酸塩

【化５６】

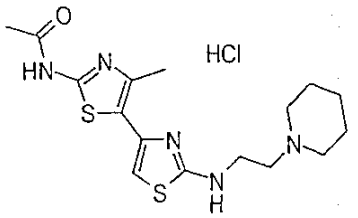


(31)

【０３２９】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－モルホリン－４－イルエチル）チオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をＨＣｌ塩として沈殿させる。化合物（３１）をパステルピンク色の固体として単離する（４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｍ、２Ｈ）、３．３９（ｍ、３Ｈ）、３．７３（ｍ、３Ｈ）、３．８１（ｍ、２Ｈ）、３．９８（ｍ、２Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．５６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１２．０４（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６６；M^+（ＥＳＩ）：３６８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．６分（純度：９６．８％）。

【０３３０】
実施例３２：Ｎ－｛４－メチル－２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミドの塩酸塩

【化５７】



(32)

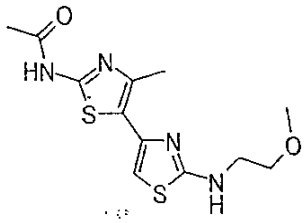
【０３３１】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－ピペリジン－１－イルエチル）チオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をＨＣｌ塩として沈殿させる。化合物（３２）を藤色の固体として単離する（７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．３３（ｍ、１Ｈ）、１．６２～１．８７（ｍ、５Ｈ）、２．０８（ｓ、３Ｈ）、２．３９（ｓ、Ｊ＝Ｓ　Ｈｚ、３Ｈ）、２．９２（ｍ、２Ｈ）、３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．４９（ｍ、

２Ｈ）、３．６～３．８（ｍ、２Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．７４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１１．９８（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６４；M^+（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．８分（純度：９７．４％）。

【０３３２】

実施例３３：Ｎ－｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化５８】



(33)

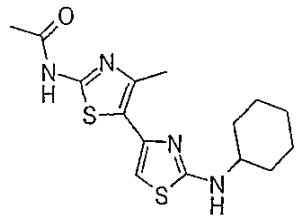
【０３３３】

一般的手順１に従って、Ｎ－（２－メトキシエチル）チオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。化合物（３３）を暗緑色のオイルとして単離する（定量的）。^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）δ２．１６（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、３．３７（ｓ、３Ｈ）、３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．６０（ｍ、２Ｈ）、５．８２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、１０．９７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３１１；M^+（ＥＳＩ）：３１３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．６分（純度：９７．７％）。

【０３３４】

実施例３４：Ｎ－［２－（シクロヘキシルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド

【化５９】



(34)

【０３３５】

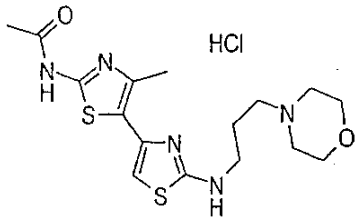
一般的手順１に従って、Ｎ－シクロヘキシルチオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。化合物（

３４）を緑色の泡状物として単離する（８９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）δ１．１６～１．４４（ｍ、５Ｈ）、１．５５～１．８３（ｍ、３Ｈ）、２．０７（ｍ、２Ｈ）、２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、３．３０（ｍ、１Ｈ）、５．５２（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、１０．９８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３３５；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３３７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．５分（純度：９３％）。

【０３３６】

実施例３５：Ｎ－｛４－メチル－２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミドの塩酸塩

【化６０】



(35)

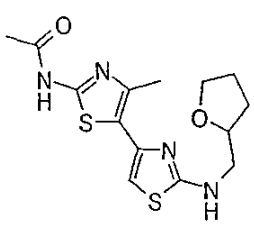
【０３３７】

一般的手順１に従って、Ｎ－（３－モルホリン－４－イルプロピル）チオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥する。その後、生成物をＨＣｌ塩として沈殿させる。化合物（３５）を紫色の固体として単離する（８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．０５（ｍ、２Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．９８～３．２６（ｍ、４Ｈ）、３．３１～３．５４（ｍ、４Ｈ）、３．７９（ｍ、２Ｈ）、３．９８（ｍ、２Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．７０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１２．０４（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３８０；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３８２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．３分（純度：９８．５％）。

【０３３８】

実施例３６：Ｎ－｛４－メチル－２－［（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ］－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化６１】

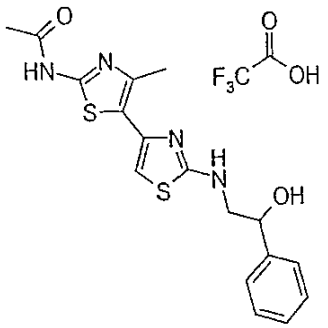


(36)

【０３３９】
一般的手順１に従って、Ｎ－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）チオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。化合物（３６）を明緑色の固体として単離する（定量的）。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）δ１．５９～１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．８６～２．０７（ｍ、３Ｈ）、２．１５（ｓ、３Ｈ）、２．２４（ｓ、３Ｈ）、３．２８（ｍ、１Ｈ）、３．５６（ｍ、１Ｈ）、３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．８７（ｍ、１Ｈ）、４．１４（ｍ、１Ｈ）、５．９６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、１１．０１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３３７．３；M^+（ＥＳＩ）：３３９．３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．８分（純度：９４．４％）。

【０３４０】
実施例３７：Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミドのトリフルオロ酢酸

【０３４１】
【化６２】

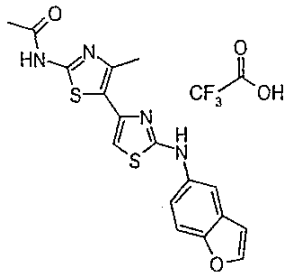


(37)

【０３４２】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）チオウレア（これは２－アミノ－１－フェニルエタノール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物を還流下で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（３７）を黄色の固体として単離する（３２％）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、３．３１（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、３．５１（ｄ、Ｊ＝６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．８８（ｄ、Ｊ＝６Ｈｚ、１Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、７．２２～７．４７（ｍ、６Ｈ）、７．９８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１２．０１（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３７３；M^+（ＥＳＩ）：３７５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．３分（純度：９７．２％）。

【０３４３】
実施例３８：Ｎ－［２－（１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩

【化６３】



(38)

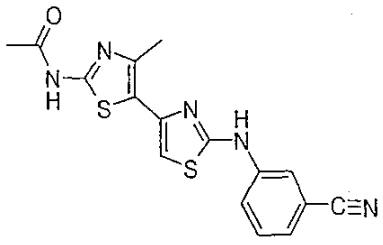
【０３４４】

一般的手順１に従って、Ｎ－１－ベンゾフラン－５－イルチオウレア（Ｂｉｏｎｅｔ）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（３８）を明るいバラ色の固体として単離する（３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．８９（ｍ、１Ｈ）、７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．９５（ｍ、１Ｈ）、８．０１（ｍ、１Ｈ）、１０．２６（ｍ、１Ｈ）、１２．０４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^{-}（ＥＳＩ）：３６９；M^{+}（ＥＳＩ）：３７１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．５分（純度：９９．８％）。

【０３４５】

実施例３９：Ｎ－｛２－［（３－シアノフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド

【化６４】



(39)

【０３４６】

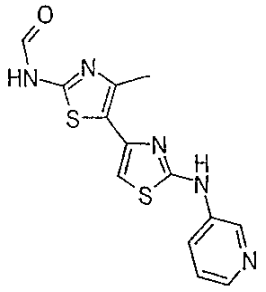
一般的手順１に従って、１－（３－シアノフェニル）－２－チオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で１７時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（３９）を明黄色の固体として単離する（４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、６．９９（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．５３（ｍ、１Ｈ）、

７．８０（ｍ、１Ｈ）、８．２４（ｍ、１Ｈ）、１０．７０（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３５６；M^+（ＥＳＩ）：３５４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．５分（純度：９５．７９％）。

【０３４７】

実施例４０：［４－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］ホルムアミド

【化６５】



(40)

【０３４８】

工程Ｉ：４－メチル－Ｎ－２－ピリジン－３－イル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２，２－ジアミン

一般的手順１に従って、３－ピリジルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、１－（２－アミノ－４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－ブロモエタノン、臭化水素酸塩（中間体２）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で２時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。４－メチル－Ｎ－２－ピリジン－３－イル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２，２－ジアミンを明黄色の固体として９５％の収率で単離する。M^-（ＥＳＩ）：２８８．２；M^+（ＥＳＩ）：２９０．１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．２分（純度：９９．６％）。

【０３４９】

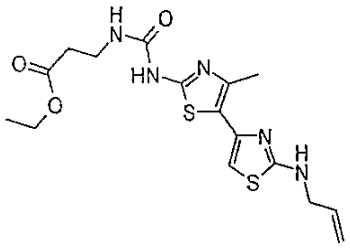
工程ＩＩ：［４－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］ホルムアミド（４０）

電子レンジ用チューブにおいて、上文に記載したように工程Ｉで得られた４－メチル－Ｎ－２－ピリジン－３－イル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２，２－ジアミン（５８．０ｍｇ；０．２０ｍｍｏｌ；１．００当量）をギ酸（２．００ｍｌ）に溶解する。混合物を電子レンジで１３０℃に３０分間、２回加熱する。５０％の変換が得られる。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって単離する。化合物（４０）を暗黄色の固体として単離する（１３ｍｇ；２１％の収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．５３（ｓ、３Ｈ）、７．０６（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｍ、１Ｈ）、８．２０（ｍ、１Ｈ）、８．２７（ｍ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、９．０１（ｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、１２．００（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３１６．３；M^+（ＥＳＩ）：３１８．３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．９分（純度：９７．４％）。

【０３５０】

実施例４１：エチルＮ－（｛［２－（アリルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝カルボニル）－β－アラニナート

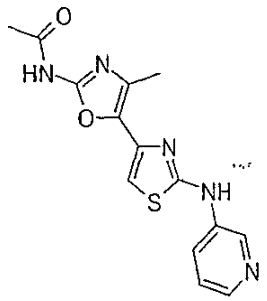
【化６６】



(41)

【０３５１】
工程Ｉ：Ｎ－２－アリル－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２，２－ジアミン
一般的手順１に従って、Ｎ－アリルチオウレア（Ｆｌｕｋａ）を、１－（２－アミノ－４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－ブロモエタノン、臭化水素酸塩（中間体２）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌する。その後、ＴＥＡ（３当量）を加える。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。その後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。Ｎ－２－アリル－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２，２－ジアミンを無色の固体として単離する（１７５ｍｇ、７０％の収率）。
M^+（ＥＳＩ）：２５３．１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．５分（純度：９２．０％）。
【０３５２】
工程ＩＩ：エチルＮ－（｛［２－（アリルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝カルボニル）－β－アラニナート（４１）
上文に記載したように工程Ｉで得られたＮ－２－アリル－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２，２－ジアミン（６０．６０ｍｇ；０．１８ｍｍｏｌ；１．００当量）を含むＤＣＭ（２．００ｍｌ）における溶液に、市販のＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０７ｍｌ；０．４０ｍｍｏｌ；２．２０当量）および市販の３－イソシアナトプロピオン酸エチル（２６．０３ｍｇ；０．１８ｍｍｏｌ；１．００当量）を加える。混合物を還流下で５時間撹拌し、溶媒をエバポレーションする。得られた生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。精製画分をＥｔＯＡｃで希釈し、$NaHCO_3$により洗浄し、化合物（４１）を黒ずんだオイルとして得る（２８．２ｍｇ；３９％）。^1H ＮＭＲ（$DMSO-d_6$）δ：１．１８（ｍ、３Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｍ、２Ｈ）、３．３６（ｍ、２Ｈ）、３．８６（ｍ、２Ｈ）、４．０４（ｍ、２Ｈ）、５．１１（ｍ、１Ｈ）、５．２４（ｍ、１Ｈ）、５．９０（ｍ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、６．６８（ｍ、１Ｈ）、７．８３（ｍ、１Ｈ）、１０．２９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３９４；M^+（ＥＳＩ）：３９６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．５分（純度：９８．３６％）。
【０３５３】
実施例４２：Ｎ－｛４－メチル－５－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－１，３－チアゾール－４－イル］－１，３－オキサゾール－２－イル｝アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩

【化６７】



(42)

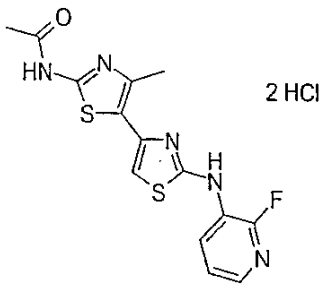
【０３５４】

一般的手順１に従って、３－ピリジルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル］アセトアミド（中間体３）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物を－２０℃で１７時間撹拌し、次いでｒ．ｔ．で５時間撹拌する。所望する生成物を反応混合物からろ過する。生成物を調製用ＨＰＬＣによってさらに精製する。化合物（４２）を黄色の固体として単離する（５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（メタノール－d_4）δ２．２１（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、７．０７（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｍ、１Ｈ）、８．４３（ｍ、３Ｈ）、９．５５（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３１４；M^+（ＥＳＩ）：３１６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．５分（純度：９６．０３％）。

【０３５５】

実施例４３：Ｎ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドの二塩酸塩

【化６８】



(43)

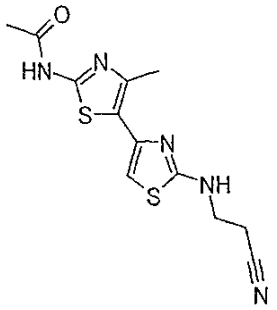
【０３５６】

一般的手順１に従って、Ｎ－（２－フルオロピリジン－３－イル）チオウレア（これは３－アミノ－２－フルオロピリジン（Ａｓｙｍｃｈｅｍ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をＲＴで２時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をろ過し、水により洗浄する。Ｎ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドを淡黄色の固体として単離する（５７％）。

【０３５７】
１バッチのＮ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド（２００．００ｍｇ；０．５７ｍｍｏｌ；１．００当量）の塩酸塩を調製する。Ｎ－｛２－［（２－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドをＭｅＯＨ（１０．００ｍｌ）に懸濁し、塩化水素を含むメタノール（２．２９ｍｌ；１．２５Ｍ；２．８６ｍｍｏｌ；５．００当量）を加える。混合物をＲＴで２０分間撹拌し、ろ過する。得られた黄色粉末をジエチルエーテルにより洗浄し、真空乾燥し、化合物（４３）を７９％の収率で得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、３．１５（ｓ、２Ｈ）、７．０１（ｓ、１Ｈ）、７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｍ、１Ｈ）、８．９４（ｍ、３Ｈ）、１０．３９（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３４７．８；M^+（ＥＳＩ）：３４９．８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．０分（純度：１００％）。

【０３５８】
実施例４４：Ｎ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化６９】

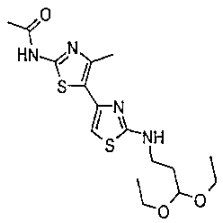


(44)

【０３５９】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－シアノエチル）チオウレア（これはＮ－（２－シアノエチル）アミン（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで３０分間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（４４）を明るいオレンジ色の固体として単離する（２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１１（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、２．８４（ｍ、２Ｈ）、３．５１（ｍ、２Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｔ、Ｊ＝３Ｈｚ、１Ｈ）、１１．９８（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３０６；M^+（ＥＳＩ）：３０８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．８６分（純度：９７．５％）。

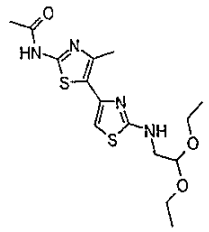
【０３６０】
実施例４５：Ｎ－｛２－［（３，３－ジエトキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化７０】



(45)

【０３６１】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３，３－ジエトキシプロピル）チオウレア（これは１－アミノ－３，３－ジエトキシプロパン（Ａｃｒｏｓ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をＲＴで６０分間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（４５）を暗黄色の泡状物として単離する（５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ１．２２（ｔ、６Ｈ）、２．０３（ｍ、２Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ、ＣＯＣＨ$_{3}$）、３．５０（ｍ、４Ｈ）、３．６７（ｍ、２Ｈ）、４．６２（ｔ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｍ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３８３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３８５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．４２分（純度：９７．７％）。
【０３６２】
実施例４６：Ｎ－｛２－［（２，２－ジエトキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化７１】



(46)

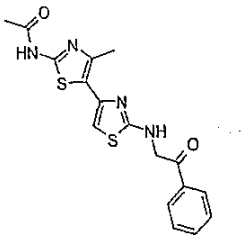
【０３６３】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３，３－ジエトキシプロピル）チオウレア（これはアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をＲＴで３時間撹拌する。溶媒をエバポレーションする。ＤＣＭを加え、ＮＨ$_{4}$Ｃｌの飽和溶液およびブラインにより洗浄する。この有機相をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、ろ過し、エバポレーションする。所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物（４６）をオレンジ色の固体として単離する（４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ１．２５（ｍ、６Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）

、２．５３（ｓ、３Ｈ）、３．４８（ｍ、２Ｈ）、３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．７６（ｍ、２Ｈ）、４．７０（ｍ、１Ｈ）、５．５０（ｍ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６９；M^+（ＥＳＩ）：３７１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．４５分（純度：９５．３％）。

【０３６４】

実施例４７：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－オキソ－２－フェニルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化７２】



(47)

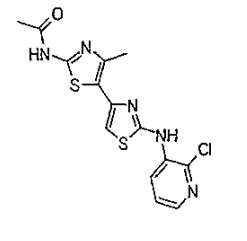
【０３６５】

一般的手順１に従って、Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）チオウレア（これは２－アミノアセトフェノン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をＲＴで１時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（４７）を無色の固体として単離する（７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１８（ｓ、３Ｈ）、２．６１（ｓ、３Ｈ）、４．８３（ｓ、２Ｈ）、７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．６３（ｍ、２Ｈ）、７．６７（ｓ、１Ｈ）、１２．５６（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３７２；M^+（ＥＳＩ）：３７４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．７２分（純度：９９．２％）。

【０３６６】

実施例４８：Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化７３】



(48)

【０３６７】

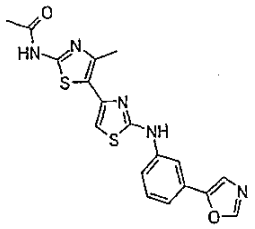
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－クロロ－３－ピリジニル）チオウレア（これは３－アミノ－２－クロロピリジン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［

５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨにおける溶液に加える。混合物をＲＴで１時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。化合物（４８）をピンク色の固体として単離する（６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｍ、１Ｈ）、８．０３（ｍ、１Ｈ）、８．８３（ｍ、１Ｈ）、９．９６（ｓ、１Ｈ）、１２．０６（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３６４；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．１６分（純度：９９．８％）。

【０３６８】

実施例４９：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化７４】



(49)

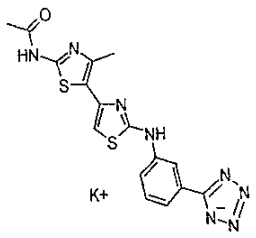
【０３６９】

一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］チオウレア（これは５－（３－アミノフェニル）オキサゾール（Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨ／アセトン（２：１）の混合物における溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（４９）をベージュ色の固体として単離する（１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１５（ｓ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、７．３８（ｍ、３Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、１０．５０（ｓ、１Ｈ）、１２．０６（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３９６；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３９８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．５９分（純度：９９．１％）。

【０３７０】

実施例５０：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドのカリウム塩

【化７５】



(50)

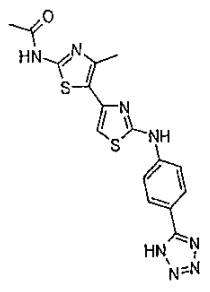
【０３７１】

一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］チオウレア（これは５－（３－アミノフェニル）テトラゾール（Ａｖｏｃａｄｏ）から手順Ｅに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドをＴＦＡ塩として単離する。一部（１２０．２０ｍｇ；０．３０ｍｍｏｌ；１．００当量）をＴＨＦ（５．００ｍｌ）／ＭｅＯＨ（２ｍＬ）の混合物に溶解する。ＰＳ－ＤＩＥＡ（Ａｒｇｏｎａｕｔ、７８．７６ｍｇ；０．３０ｍｍｏｌ；１．００当量）を加え、混合物を１５分間振とうする。樹脂をろ過し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２：１）の混合物により洗浄する。ろ液をエバポレーションし、母体化合物としての（５０）を得る（１０５．３ｍｇ、８８％）。これをＴＨＦ（５．００ｍｌ）および水（５．００ｍｌ）に溶解し、水酸化カリウム水溶液を加える（４６９．０７μｌ；０．５０Ｍ；０．２３ｍｍｏｌ；１．００当量）。混合物を綿でろ過し、凍結乾燥し、化合物（５０）をベージュ色の粉末として得る（１０３．６ｍｇ、定量的収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ、ＣＯＣＨ$_{3}$）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．５６（ｍ、１Ｈ）、７．７６（ｍ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、１０．３１（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３９７；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３９９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．９８分（純度：９８．３％）。

【０３７２】

実施例５１：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化７６】

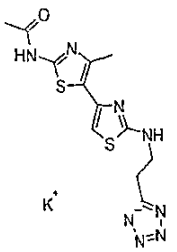


(51)

【０３７３】
上文に記載したように実施例２５で得られたＮ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド（２５）（１５０．００ｍｇ；０．４２ｍｍｏｌ；１．００当量）を無水ＤＭＦ（１０．００ｍｌ）に溶解する。トリブチルスズクロリド（４５７．８９μｌ；１．６９ｍｍｏｌ；４．００当量）およびアジ化ナトリウム（１０９．７４ｍｇ；１．６９ｍｍｏｌ；４．００当量）を続けて加える。混合物を１３０℃で２日間加熱する。ＲＴに冷却した後、黒色の溶液を氷／水の混合物に注ぎ、５ＮのＨＣｌ溶液で酸性化する。溶媒をエバポレーションする。得られた固体をEt_2Oにより洗浄して、過剰なBu_3SnClを除く。生成物を最終的には調製用ＨＰＬＣによって精製し、化合物（５１）を褐色の粉末として得る（１２．０ｍｇ；７．１４％）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．０９（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、６．９９（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、１０．７２（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３９７；M^+（ＥＳＩ）：３９９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．９７分（純度：９３．２％）。

【０３７４】
実施例５２：Ｎ－｛４’－メチル－２－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチルアミノ］－［４，５’］ビチアゾリル－２’－イル｝アセトアミドのカリウム塩

【化７７】



(52)

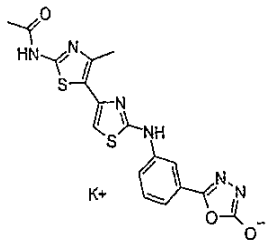
【０３７５】
上文に記載したように実施例４４で得られたＮ－｛２－［（２－シアノエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド（４４）（２２５．００ｍｇ；０．７３ｍｍｏｌ；１．００当量）を乾燥トルエン（５．００ｍｌ）に懸濁する。トリメチルシリルアジド（４８１．３３μｌ；３．６６ｍｍｏｌ；５．００当量）およびジブチルスズオキシド（９１．１０ｍｇ；０．３７ｍｍｏｌ；０．５０当量）を加える。混合物を還流下で一晩加熱する。反応が完了していないので、ジブチルスズオキシド（１８．２２ｍｇ；０．０７ｍｍｏｌ；０．１０当量）およびトリメチルシリルアジド（１９２．５３μｌ；１．４６ｍｍｏｌ；２．００当量）を加え、混合物を２４時間さらに還流する。溶媒をエバポレーションし、粗混合物を調製用ＨＰＬＣによって精製し、Ｎ－｛４’－メチル－２－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチルアミノ］－［４，５’］ビチアゾリル－２’－イル｝アセトアミド（５２）をＴＦＡ塩として得る（１９２．３０ｍｇ；５６．５７％）。これをＴＨＦ（２２．００ｍｌ）に溶解する。ＰＳ－ＤＩＥＡ（Ａｒｇｏｎａｕｔ、１１８．９１ｍｇ；０．４６ｍｍｏｌ；１．１０当量）を加え、混合物を１時間１５分振とうする。樹脂をろ過し、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（２：１）の混合物により洗浄する。ろ液をエバポレーションし、母体化合物としての（５２）を得る（１４５．２ｍｇ、定量的）。これをＴＨＦ／水（１：１）の混合物（２０．００ｍｌ）に溶解し、水酸化カリウム（８００．００μｌ；０．５０Ｍ；０．４０ｍｍｏｌ；０．９７当量）を加える。混合物を綿でろ過し、凍結乾燥し、化合物（５２）を明黄

色の粉末として得る（１３３．２ｍｇ；８２．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．０９（ｓ、３Ｈ、ＣＨ$_{3}$）、２．４２（ｓ、３Ｈ、ＣＯＣＨ$_{3}$）、２．９２（ｔ、Ｊ＝６、２Ｈ）、３．４７（ｍ、２Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｔ、Ｊ＝６、１Ｈ）、１１．９０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３４９；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３５１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．５４分（純度：９８．６％）。

【０３７６】

実施例５３：Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドのカリウム塩

【化７８】



(53)

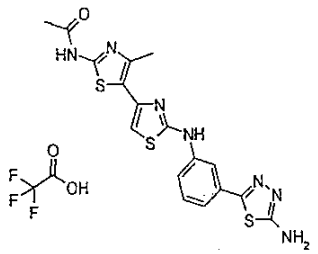
【０３７７】

一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］チオウレア（これは５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オール（アミン１）から手順Ｅに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。沈殿物が形成される。沈殿物をろ過し、母体化合物としてのＮ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド（５３）を得る（淡黄色の固体；１３９．７０ｍｇ；２９．８６％）。これをＴＨＦ（４．００ｍｌ）および水（４．００ｍｌ）の混合物に溶解する。水酸化カリウム溶液（６６０．６３μｌ；０．５０Ｍ；０．３３ｍｍｏｌ；０．９８当量）を加え、反応混合物をＲＴで２０分間撹拌する。反応混合物を最終的には凍結乾燥し、（５３）を淡黄色の固体として得る（１５２．５４ｍｇ；定量的収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１１（ｔ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．７２（ｍ、２Ｈ）、１０．３５（ｓ、１Ｈ）、１２．０４（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：４１３；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：４１５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．２５分（純度：９９．４％）。

【０３７８】

実施例５４：Ｎ－（２－｛［３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩

【化７９】



(54)

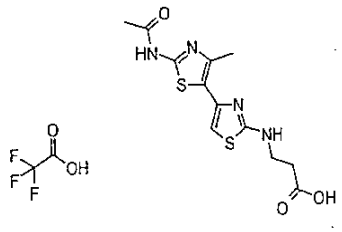
【０３７９】

一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル］チオウレア（これは５－（３－アミノフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（アミン２）から手順Ｅに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製し、化合物（５４）を明るいベージュ色の固体として得る（７５．００ｍｇ；３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１５（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｓ、３Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、７．３９（ｍ、４Ｈ）、７．５４（ｍ、１Ｈ）、８．３１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．７１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．５２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１２．１０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：４２８；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：４３０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．９７分（純度：９５．１３％）。

【０３８０】

実施例５５：Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンのトリフルオロ酢酸塩

【化８０】



(55)

【０３８１】

工程Ｉ：メチルＮ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニナートの調製

一般的手順１に従って、メチルＮ－（アミノカルボノチオイル）－β－アラニナート（これは３－アミノプロパン酸メチル（アミン３）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨ／アセトン（２：１）の混合物における溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、メチルＮ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，

３－チアゾール－２－イル］－β－アラニナートをさらに精製することなく次の工程で使用する。

【０３８２】

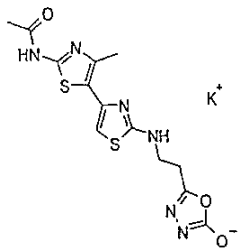
工程２：Ｎ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンのトリフルオロ酢酸塩（５５）の調製

上記で得られたメチルＮ－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニナート（３００．００ｍｇ；０．８８ｍｍｏｌ；１．００当量）を含むＭｅＯＨ（１０．００ｍｌ）における溶液に水酸化ナトリウム（１７．６２ｍｌ；１．００Ｍ；１７．６２ｍｍｏｌ；２０．００当量）を加え、混合物をＲＴで撹拌する。３時間後、反応混合物をＨＣｌ（１Ｎ）溶液によりｐＨ＝１に酸性化し、ＡｃＯＥｔで（３回）抽出する。有機層を一緒にして、水およびブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。ろ過および溶媒のエバポレーションの後、粗生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製し、化合物（５４）を無色の固体として得る（２２．６ｍｇ；８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ２．１１（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．４３（ｍ、２Ｈ）、３．９０（ｓ、２Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｓ、１Ｈ）、１１．９８（ｓ、１Ｈ）。Ｍ$^{-}$（ＥＳＩ）：３２５；Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：３２７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．４９分（純度：９３．３％）。

【０３８３】

実施例５６：５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラートのカリウム塩

【化８１】



(56)

【０３８４】

工程１：Ｎ－（３－ヒドラジノ－３－オキソプロピル）チオウレアの調製

メチル３－［（アミノカルボチオイル）アミノ］プロパノアート（５００．００ｍｇ；３．０８ｍｍｏｌ；１．００当量）（これは３－アミノプロパン酸メチル（アミン３）から手順Ｄに従って調製される）をＭｅＯＨ（２５．００ｍｌ）に溶解する。ヒドラジン水和物（２．３８ｍｌ；４８．８９ｍｍｏｌ；１５．８６当量）を加え、混合物を還流下で５時間撹拌し、次いでＲＴで一晩撹拌する。白色の沈殿物が形成される。沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨにより洗浄し、Ｎ－（３－ヒドラジノ－３－オキソプロピル）チオウレアを無色の固体として得る（４９０．７ｍｇ；９８％）。

【０３８５】

工程２：Ｎ－｛２－［（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドの調製

上文に記載したように工程１で得られたＮ－（３－ヒドラジノ－３－オキソプロピル）チオウレア（２００．００ｍｇ；１．２３ｍｍｏｌ；１．００当量）をトリエチルアミン

（５１２．０２μｌ；３．７０ｍｍｏｌ；３．００当量）とともにＭｅＯＨ（３０．００ｍｌ）に溶解する。得られた溶液を０℃に冷却する。ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した中間体１（３４０．２３ｍｇ；１．２３ｍｍｏｌ；１．００当量）を加える。反応混合物を０℃で一晩撹拌する。溶媒をエバポレーションし、Ｎ－｛２－［（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドを黄色の固体として得る。これをさらに精製することなく次の工程で使用する。M^-（ＥＳＩ）：３３９；M^+（ＥＳＩ）：３４１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．１５分（純度：８１．５％）。

【０３８６】

工程３：５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラートのカリウム塩（５６）の調製

上文に記載したように工程２で得られたＮ－｛２－［（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド（４１９．７３ｍｇ；１．２３ｍｍｏｌ；１．００当量）を１：１のＴＨＦ／ＤＭＦの混合物（１８ｍＬ）に溶解する。トリエチルアミン（０．２６ｍｌ；１．８５ｍｍｏｌ；１．５０当量）を加え、得られた溶液を０℃に冷却する。１，１’－カルボニルジイミダゾール（３９９．８５ｍｇ；２．４７ｍｍｏｌ；２．００当量）をＴＨＦ（８．００ｍｌ）において加える。反応液を０℃で５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、得られた粗生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製し、５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラート（５６）をＴＦＡ塩として得る（２２７．１ｍｇ；５０％の収率）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１１（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｍ、２Ｈ）、２．５４（ｍ、２Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、１１．９８（ｓ、１Ｈ）、１２．０７（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６５；M^+（ＥＳＩ）：３６７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．６７分（純度：９５．３％）。

【０３８７】

５－（２－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝エチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－オラートのトリフルオロ酢酸塩（２２７．１ｍｇ；０．４７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦに溶解する。ＰＳ－ＤＩＥＡ（Ａｒｇｏｎａｕｔ、１２３．００ｍｇ；０．６５ｍｍｏｌ；１．３７当量）を加え、混合物を１時間振とうする。反応混合物をろ過し、ＤＭＦにより洗浄し、エバポレーションして、母体化合物としての（５６）を得る（１７３ｍｇ；定量的収率）。M^-（ＥＳＩ）：３６５；M^+（ＥＳＩ）：３６７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７３分（純度：９７．５％）。

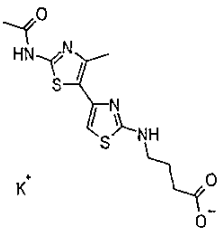
【０３８８】

これを１：１のＴＨＦ／水の混合物に溶解する（１０ｍＬにおいて１７３ｍｇ；０．４７３ｍｍｏｌ）。水酸化カリウム溶液（１０４７．３３μｌ；０．５０Ｍ；０．５２ｍｍｏｌ；０．９８当量）を加え、反応混合物をＲＴで２０分間撹拌する。反応混合物を綿でろ過し、凍結乾燥し、化合物（５６）を薄いピンク色の固体として得る（２１６．４ｍｇ；９０．３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１０（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．６６（ｔ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（ｍ、２Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、７．７９（ｔ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、１２．０６（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３６５；M^+（ＥＳＩ）：３６７。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．８８分（純度：９５．０％）。

【０３８９】

実施例５７：４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸のカリウム塩

【化８２】

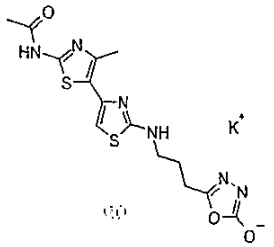


(57)

【０３９０】
工程１：メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアートの調製
一般的手順１に従って、メチル４－［（アミノカルボチオイル）アミノ］ブタノアート（これは３－アミノブタン酸メチル、塩酸塩（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）を、Ｎ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド、臭化水素酸塩（中間体１）およびＴＥＡ（３当量）を含むＥｔＯＨ／アセトン（２：１）の混合物における溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を水に懸濁し、ろ過し、真空下で乾燥する。メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアートを黄色の固体として単離する（１６６．００ｍｇ；８３．６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ１．８２（ｍ、２Ｈ）、２．１０（ｓ、３Ｈ）、２．３７（ｍ、２Ｈ）、２．４１（ｓ、３Ｈ）、３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．５８（ｓ、３Ｈ）、６．６０（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｍ、１Ｈ）、１１．９８（ｓ、１Ｈ）。M^{-}（ＥＳＩ）：３５３；M^{+}（ＥＳＩ）：３５５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．９２分（純度：９０．２％）。
【０３９１】
工程２：４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸のカリウム塩（５７）の調製
上記で得られたメチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート（１６４．００ｍｇ；０．４６ｍｍｏｌ；１．００当量）を含むＭｅＯＨ（５．００ｍｌ）における溶液に、水酸化ナトリウム（９．２５ｍｌ；１．００Ｍ；９．２５ｍｍｏｌ；２０．００当量）を加え、混合物を３５℃で撹拌する。２時間後、反応混合物をＨＣｌ（１Ｎ）溶液によりｐＨ＝１に酸性化し、溶媒を凍結乾燥によって除く。得られた固体をＤＭＦに溶解し、ろ過して、ＮａＣｌ塩を除く。ＤＭＦのエバポレーションおよびエーテルによる処理の後、４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタン酸を固体として得る（７３．００ｍｇ；４６．３５％）。これを水／ＴＨＦ（１：１）の混合物（４．００ｍｌ）に懸濁し、水酸化カリウム（４２８．８７μｌ；０．５０Ｍ；０．２１ｍｍｏｌ；１．００当量）を加える。得られた溶液を綿でろ過し、凍結乾燥し、化合物（５７）を明るいオレンジ色の粉末として得る（７８．７０ｍｇ；９６．９６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６、３００ＭＨｚ）δ１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．９７（ｍ、２Ｈ）、２．１０（ｓ、３Ｈ）、２．４０（ｓ、３Ｈ）、３．１１（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、８．９４（ｓ、１Ｈ）、１２．０１（ｓ、１Ｈ）。M^{-}（ＥＳＩ）：３３９；M^{+}（ＥＳＩ）：３４１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．５８分（純度：９８．８％）。
【０３９２】

実施例５８：Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドのカリウム塩

【化８３】



(58)

【０３９３】

工程１：Ｎ－（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）チオウレアの調製

メチル４－［（アミノカルボチオイル）アミノ］ブタノアート（１７６．２４ｍｇ；１．００ｍｍｏｌ；１．００当量）（これは３－アミノブタン酸メチル、塩酸塩（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）をＭｅＯＨ（１０．００ｍｌ）に溶解する。ヒドラジン水和物（２．９７ｍｌ；４８．８９ｍｍｏｌ；４８．８９当量）を加える。反応混合物を還流下で５時間撹拌し、次いでＲＴで一晩撹拌する。溶媒をエバポレーションする。得られたオイルをＭｅＯＨに溶解し、ＥｔＯＨを加える。白色の生成物が沈殿する。沈殿物をろ過し、ＥｔＯＨにより洗浄し、Ｎ－（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）チオウレアを得る（１２８．５ｍｇ；７２．９１％）。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．５０分（純度：８６．９％）。

【０３９４】

工程２：Ｎ－｛２－［（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドの調製

Ｎ－（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）チオウレア（１２８．５０ｍｇ；０．７３ｍｍｏｌ；１．００当量）をＭｅＯＨ（７．００ｍｌ）およびトリエチルアミン（０．３０ｍｌ；２．１９ｍｍｏｌ；３．００当量）に溶解する。溶液を０℃に冷却し、中間体１（２０１．２０ｍｇ；０．７３ｍｍｏｌ；１．００当量）を固体として加える。混合物をＲＴで２時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、Ｎ－｛２－［（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミドをさらに精製することなく次の工程で使用する。M^-（ＥＳＩ）：３５３；M^+（ＥＳＩ）：３５５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．１９分（純度：９５．３％）。

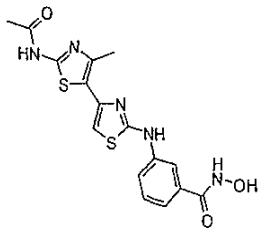
【０３９５】

工程３：Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドのカリウム塩（５８）の調製

ＣＤＩ（２３６．７４ｍｇ；１．４６ｍｍｏｌ；２．００当量）を、Ｎ－｛２－［（４－ヒドラジノ－４－オキソブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド（２５８．７５ｍｇ；０．７３ｍｍｏｌ；１．００当量）を含むＤＭＦ（５．００ｍｌ）およびトリエチルアミン（０．１５ｍｌ；１．１０ｍｍｏｌ；１．５０当量）における０℃の溶液に加える。混合物を０℃で３時間撹拌する。反応が完了しているので、溶媒をエバポレーションする。粗混合物を調製用ＨＰＬＣによって精製し、Ｎ－（２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２

’－イル）アセトアミド（５８）をＴＦＡ塩として得る（灰白色の固体；２５９ｍｇ；７１．８％）。M^-（ＥＳＩ）：３７９；M^+（ＥＳＩ）：３８１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７２分（純度：９９．３％）。
これをＤＣＭに溶解する。ＰＳ－ＤＩＥＡ（１５０．４３ｍｇ；０．５８ｍｍｏｌ；１．１０当量）を加え、混合物を１５分間振とうする。樹脂をろ過し、ＤＣＭおよびＤＣＭ／ＭｅＯＨ混合物により洗浄する。ろ液をエバポレーションし、母体化合物としての（５８）を得る（１９２ｍｇ；９６％）。これを水に懸濁し、水酸化カリウム（１．０１ｍｌ；０．５０Ｍ；０．５０ｍｍｏｌ；０．９６当量）を加える。混合物を５分間撹拌し、凍結乾燥し、化合物（５８）をベージュ色の固体として単離する（１８９．４ｍｇ；８６．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ１．８８（ｍ、２Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ、ＣＨ３）、２．４４（ｓ、３Ｈ、CH_3）、２．５６（ｓ、２Ｈ）、３．２８（ｍ、２Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、７．８１（ｍ、１Ｈ、$NHCH_2$）、１２．０４（ｓ、１Ｈ、$NHCOCH_3$）。M^-（ＥＳＩ）：３７９；M^+（ＥＳＩ）：３８１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１．７３分（純度：９９．５％）。

【０３９６】
実施例５９：３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンズアミド
【化８４】

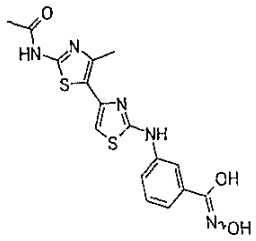


(59)

【０３９７】
実施例１において上文に記載したように得られた３－｛［２－（アセチルアミノ）－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝安息香酸、臭化水素酸塩（１）（８１．８０ｍｇ；０．２２ｍｍｏｌ；１．００当量）を乾燥ＤＭＦ（３．００ｍｌ）に溶解する。Ｎ－エチルジイソプロピルアミン（２０１．６８μｌ；１．０９ｍｍｏｌ；５．００当量）、ＨＡＴＵ（９９．６８ｍｇ；０．２６ｍｍｏｌ；１．２０当量）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（３０．３６ｍｇ；０．４４ｍｍｏｌ；２．００当量）を加え、混合物をＲＴで撹拌する。３時間後、反応は完了している。溶媒をエバポレーションし、粗混合物を調製用ＨＰＬＣによって精製し、化合物（５９）をベージュ色の固体として得る（１９．６０ｍｇ；２３．０４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ、$COCH_3$）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、７．３６（ｍ、２Ｈ）、７．９１（ｍ、２Ｈ）、１０．４４（ｓ、１Ｈ）、１１．１６（ｓ、１Ｈ）、１２．０６（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：３８８；M^+（ＥＳＩ）：３９０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．４１分（純度：８９．８％）。

【０３９８】
実施例６０：３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒドロキシベンゼンカルボキシミド酸

【化８５】



(60)

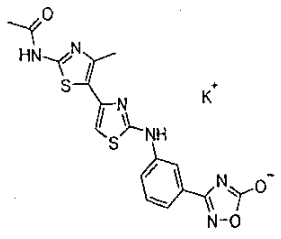
【０３９９】

トリエチルアミン（０．９９ｍｌ；７．０３ｍｍｏｌ；５．００当量）をＤＭＳＯ（１０．００ｍｌ）におけるヒドロキシルアミン塩酸塩（４８８．７６ｍｇ；７．０３ｍｍｏｌ；５．００当量）の懸濁物に加える。１５分後、不溶物（Ｅｔ３Ｎ．ＨＣｌ）をろ過し、ＴＨＦにより洗浄する。ろ液を真空下で濃縮して、ＴＨＦを除く。実施例２５において上文に記載したように得られたＮ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４－メチル－４，５－ビ－１，３－チアゾール－２－イル｝アセトアミド（２５）（５００．００ｍｇ；１．４１ｍｍｏｌ；１．００当量）を加え、混合物を７５℃で一晩撹拌する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出する。水相を凍結乾燥する。水を加え、得られた沈殿物をろ過し、エーテルにより洗浄し、化合物（６０）をベージュ色の粉末として得る（４２５．２０ｍｇ；６５．６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６、３００ＭＨｚ）δ２．０９（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、５．６８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８５（ｍ、１Ｈ）、７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．７７（ｍ、２Ｈ）、９．５８（ｓ、１Ｈ）、１０．３５（ｓ、１Ｈ）、１２．０２（ｓ、１Ｈ）。M^{-}（ＥＳＩ）：３８７；M^{+}（ＥＳＩ）：３８９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：２．０７分（純度：８４．４％）。

【０４００】

実施例６１：Ｎ－２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミドのカリウム塩

【化８６】



(61)

【０４０１】

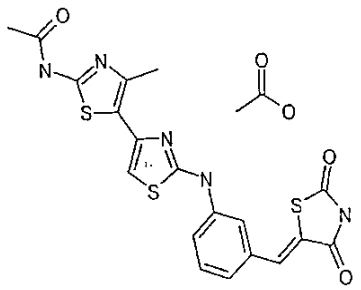
クロロギ酸２－エチルヘキシル（１０１．２２μｌ；０．５１ｍｍｏｌ；１．００当量）を、実施例６０において上文に記載したように得られた３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝－Ｎ－ヒ

ドロキシベンゼンカルボキシミド酸（６０）（２００．００ｍｇ；０．５１ｍｍｏｌ；１．００当量）および無水ピリジン（４１．５６μｌ；０．５１ｍｍｏｌ；１．００当量）を含むＤＭＦ（２．００ｍｌ）における氷冷された混合物に滴下して加える。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで（３回）抽出する。抽出液を水により洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥する。溶媒をエバポレーションし、得られた粗中間体をキシレン（２ｍＬ）に懸濁し、１５０℃で２時間加熱する。溶媒をエバポレーションし、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、母体化合物としてのＮ－２－｛［３－（５－ヒドロキシ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド（６１）を得る（１３４．９０ｍｇ；６４．７０％）。一部（８８．００ｍｇ；０．２１ｍｍｏｌ；１．００当量）を水（２．５０ｍｌ）およびＴＨＦ（２．５０ｍｌ）に懸濁し、水酸化カリウム溶液（４１６．１５μｌ；０．５０Ｍ；０．２１ｍｍｏｌ；０．９８当量）を加える。得られた溶液を綿でろ過し、凍結乾燥し、化合物（６１）を褐色の粉末として得る（８２．８ｍｇ；９１．５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）δ２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ、$COCH_3$）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．８４（ｍ、２Ｈ）、１０．３４（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：４１３；M^+（ＥＳＩ）：４１５。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．０９分（純度：９７．６％）。

【０４０２】

実施例６２：Ｎ－［２－（｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミドの酢酸塩

【化８７】



(62)

【０４０３】

工程１：Ｎ－（２－｛［３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミドの調製

一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］チオウレア（これは３－アミノベンジルデヒド（ａｍｉｎｏｂｅｎｚｙｌｄｅｈｙｄｅ）エチレンアセタール（Ａｌｆａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。Ｎ－（２－｛［３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミドをベージュ色の固体として単離する（３２０ｍｇ；８８％）。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．２６分（純度：９０．２９％）。

【０４０４】

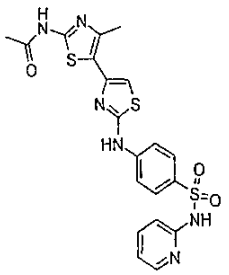
工程２：Ｎ－［２－（｛３－［（Ｚ）－（２，４－ジオキソ－１，３－チアゾリジン－５－イリデン）メチル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミドの酢酸塩（６２）の調製

上文に記載したように工程１で得られたＮ－（２－｛［３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド（２９０．００ｍｇ；０．７２ｍｍｏｌ；１．００当量）、２，４－チアゾリジンジオン（１５１．９０ｍｇ；１．３０ｍｍｏｌ；１．８０当量）およびβ－アラニン（１１５．５５ｍｇ；１．３０ｍｍｏｌ；１．８０当量）を含むＡｃＯＨ（６．００ｍｌ）における溶液を１００℃で１時間３０分加熱する。水を加え、沈殿物をろ過し、Et_2Oにより洗浄し、化合物（６２）を黄色の固体として得る（３５ｍｇ；９％）。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６、３００ＭＨｚ）δ１．９２（ｓ、３Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、６．９８（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、Ｊ＝７．９１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｔ、Ｊ＝７．９１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝７．９１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｓ、１Ｈ）、１０．５９（ｓ、１Ｈ）、１１．９２（ｓ、１Ｈ）、１２．０６（ｓ、１Ｈ）、１２．６０（ｓ、１Ｈ）。M^-（ＥＳＩ）：４５６；M^+（ＥＳＩ）：４５８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：３．５２分（純度：９３．０％）。

【０４０５】

実施例６３：Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（ピリジン－２－イルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化８８】



(63)

【０４０６】

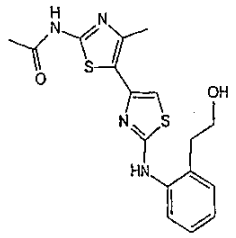
一般的手順１に従って、４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］－Ｎ－ピリジン－２－イルベンゼンスルホンアミド（これは４－アミノ－Ｎ－ピリジン－２－イルベンゼンスルホンアミド（Ｓｉｇｍａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６３）をベージュ色の固体として単離する（２５．２５ｍｇ；２５％）。

M^+（ＥＳＩ）：４８７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．８９分（純度：８５．８％）。

【０４０７】

実施例６４：Ｎ－（２－｛［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化８９】



(64)

【０４０８】

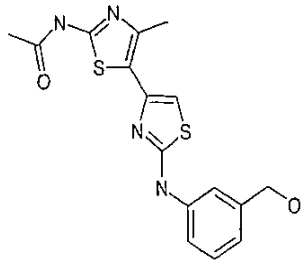
一般的手順１に従って、Ｎ－［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］チオウレア（これは２－（２－アミノフェニル）エタノール（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６４）をベージュ色の固体として単離する（４３．７１ｍｇ；５６％）。

M^+（ＥＳＩ）：３７５．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．２１分（純度：９０．２６％）。

【０４０９】

実施例６５：Ｎ－（２－｛［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化９０】



(65)

【０４１０】

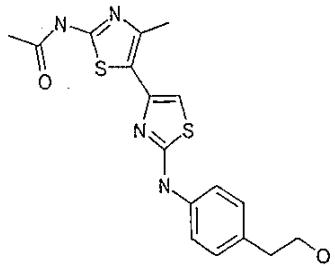
一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］チオウレア（これは（３－アミノフェニル）メタノール（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６５）をベージュ色の固体として単離する（１８．８９ｍｇ；１８％）。

M^+（ＥＳＩ）：３６１。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．１３分（純度：９６．８８％）。

【０４１１】

実施例６６：Ｎ－（２－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化９１】



(66)

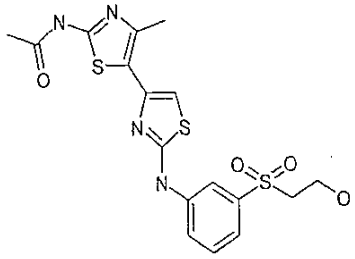
【０４１２】

一般的手順１に従って、Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］チオウレア（これは２－（４－アミノフェニル）エタノール（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６６）をベージュ色の固体として単離する（５７．２５ｍｇ；５２％）。M^+（ＥＳＩ）：３７５．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．０８分（純度：９８．７％）。

【０４１３】

実施例６７：Ｎ－［２－（｛３－［（２－ヒドロキシエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化９２】



(67)

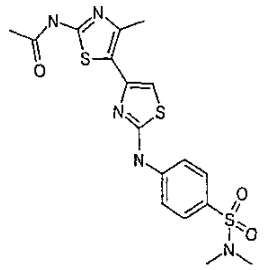
【０４１４】

一般的手順１に従って、Ｎ－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）スルホニル］フェニル｝チオウレア（これは２－［（３－アミノフェニル）スルホニル］エタノール、塩酸塩（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６７）をベージュ色の固体として単離する（２１．５０ｍｇ；３５％）。M^+（ＥＳＩ）：４３９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．５７分（純度：９５．３％）。

【０４１５】

実施例６８：Ｎ－［２－（｛４－［（ジメチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化９３】



(68)

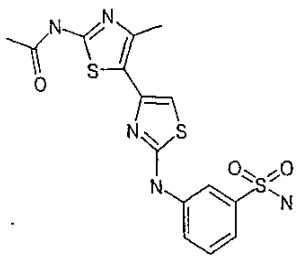
【０４１６】

一般的手順１に従って、４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（これは４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（Ｂｉｏｎｅｔ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６８）をベージュ色の固体として単離する（３６．０４ｍｇ；２８％）。M^+（ＥＳＩ）：４３８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．９７２分（純度：９４．３４４％）。

【０４１７】

実施例６９：Ｎ－（２－｛［３－（アミノスルホニル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化９４】



(69)

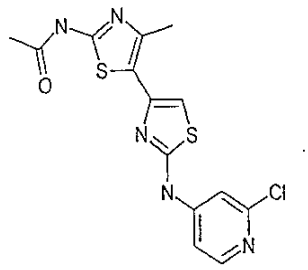
【０４１８】

一般的手順１に従って、３－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］ベンゼンスルホンアミド（これは３－アミノベンゼンスルホンアミド（Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（６９）をベージュ色の固体として単離する（２５．１１ｍｇ；４４％）。M^+（ＥＳＩ）：４１０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．９分（純度：９６．９％）。

【０４１９】

実施例７０：Ｎ－｛２－［（２－クロロピリジン－４－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化９５】



(70)

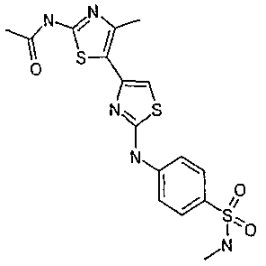
【０４２０】

一般的手順１に従って、Ｎ－（２－クロロピリジン－４－イル）チオウレア（これは２－クロロピリジン－４－アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ａに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７０）をベージュ色の固体として単離する（５７．５１ｍｇ；６％）。M^+（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．３７分（純度：９１．５％）。

【０４２１】

実施例７１：Ｎ－［４’－メチル－２－（｛４－［（メチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化９６】



(71)

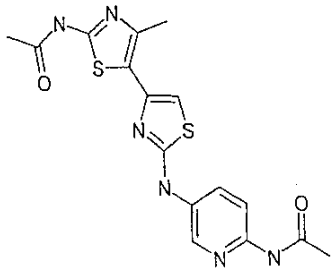
【０４２２】

一般的手順１に従って、４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（これは４－アミノ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７１）をベージュ色の固体として単離する（２５．１４ｍｇ；２１％）。M^+（ＥＳＩ）：４２４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．９分（純度：９６．９％）。

【０４２３】

実施例７２：Ｎ－（５－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）アセトアミド

【化９７】

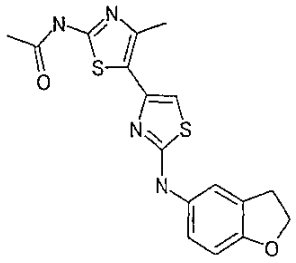


(72)

【０４２４】
一般的手順１に従って、Ｎ－｛５－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］ピリジン－２－イル｝アセトアミド（これはＮ－（５－アミノピリジン－２－イル）アセトアミド（Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７２）をベージュ色の固体として単離する（２９．２０ｍｇ；２２％）。M^+（ＥＳＩ）：３８９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．１３分（純度：９６．１３％）。

【０４２５】
実施例７３：Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化９８】

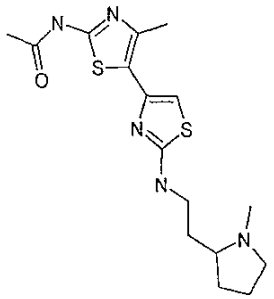


(73)

【０４２６】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）チオウレア（これは２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－アミン（Ｂｉｏｎｅｔ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７３）をベージュ色の固体として単離する（３７．３５ｍｇ；４６％）。M^+（ＥＳＩ）：３８９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．９６分（純度：９５．３４％）。

【０４２７】
実施例７４：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化９９】

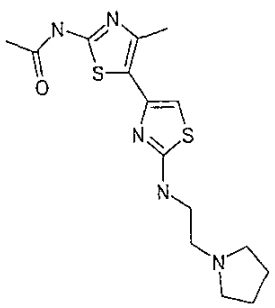


(74)

【０４２８】
一般的手順１に従って、Ｎ－［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］チオウレア（これは［２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル］アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７４）をベージュ色の固体として単離する（６．８２ｍｇ；５％）。M^+（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．７７分（純度：９３．５２％）。

【０４２９】
実施例７５：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１００】

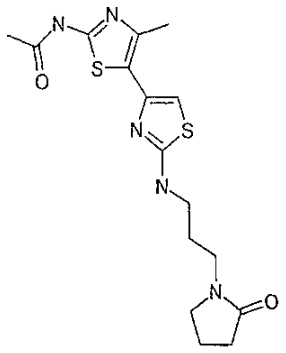


(75)

【０４３０】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－ピロリジン－１－イルエチル）チオウレア（これは（２－ピロリジン－１－イルエチル）アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７５）をベージュ色の固体として単離する（２２．９９ｍｇ；３１％）。M^+（ＥＳＩ）：３５２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．０５分（純度：９４．７％）。

【０４３１】
実施例７６：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１０１】



(76)

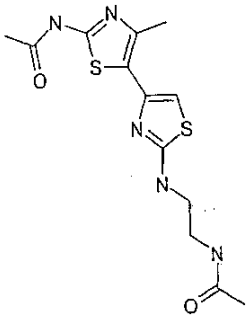
【０４３２】

一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］チオウレア（これは１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－オン（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７６）をベージュ色の固体として単離する（１２．７２ｍｇ；１２％）。M^+（ＥＳＩ）：３８０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．８９分（純度：９１．２％）。

【０４３３】

実施例７７：Ｎ－（２－｛［２－（アセチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１０２】

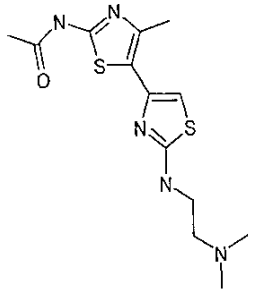


(77)

【０４３４】

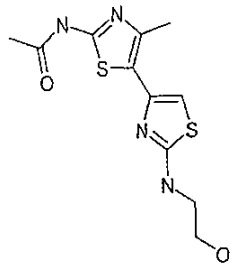
一般的手順１に従って、Ｎ－｛２－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］エチル｝アセトアミド（これはＮ－（２－アミノエチル）アセトアミド（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（７７）を明黄色のオイルとして単離する（３１．２８ｍｇ；６５％）。M^+（ＥＳＩ）：３４０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．５６分（純度：６４％）。

【０４３５】
実施例７８：Ｎ－（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド
【化１０３】



(78)

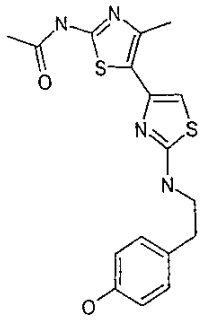
【０４３６】
一般的手順１に従って、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］チオウレア（これはＮ，Ｎ－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７８）をベージュ色の固体として単離する（３４．３０ｍｇ；３８％）。M^+（ＥＳＩ）：３２６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．９３分（純度：９５．７％）。
【０４３７】
実施例７９：Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化１０４】



(79)

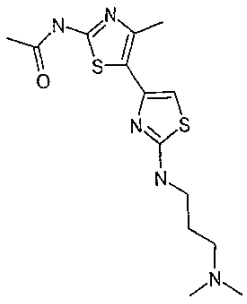
【０４３８】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）チオウレア（これは２－アミノエタノール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（７９）をベージュ色の固体として単離する（５ｍｇ；４３％）。M^+（ＥＳＩ）：２９９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．６分（純度：９４．９％）。

【０４３９】
実施例８０：Ｎ－（２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド
【化１０５】



(80)

【０４４０】
一般的手順１に従って、Ｎ－［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオウレア（これは４－（２－アミノエチル）フェノール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（８０）をベージュ色の固体として単離する（４９．１８ｍｇ；４７％）。M^+（ＥＳＩ）：３７５．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．８４分（純度：９７．９％）。
【０４４１】
実施例８１：Ｎ－（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド
【化１０６】



(81)

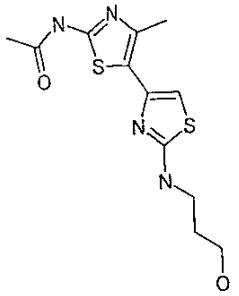
【０４４２】
一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］チオウレア（これはＮ，Ｎ－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（８１）を明黄色のオイルとし

て単離する（３５．３９ｍｇ；３４％）。M^+（ＥＳＩ）：３４０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．５９５分（純度：９４．４１％）。

【０４４３】

実施例８２：Ｎ－｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１０７】



(82)

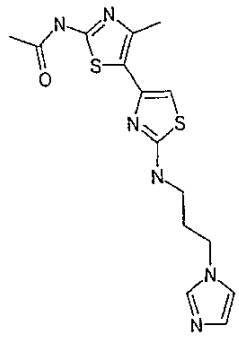
【０４４４】

一般的手順１に従って、Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）チオウレア（これは３－アミノプロパン－１－オール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（８２）をベージュ色の固体として単離する（３８．１７ｍｇ；４％）。M^+（ＥＳＩ）：３１３．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．６７分（純度：９７．１％）。

【０４４５】

実施例８３：Ｎ－（２－｛［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１０８】



(83)

【０４４６】

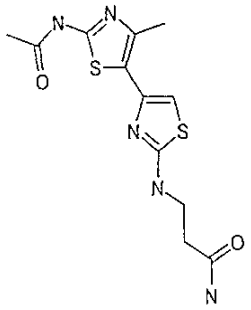
一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］チオウレア（これは［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混

合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（８３）を明黄色のオイルとして単離する（５０．３ｍｇ；５０％）。M^+（ＥＳＩ）：３６３．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．６分（純度：９４．３３６％）。

【０４４７】

実施例８４：Ｎ～３～－［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］－β－アラニンアミド

【化１０９】



(84)

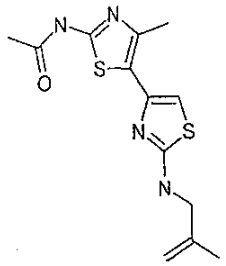
【０４４８】

一般的手順１に従って、Ｎ～３～－（アミノカルボノチオイル）－β－アラニンアミド（これはβ－アラニンアミド、塩酸塩（Ｎｏｖａｂｉｏ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（８４）を明黄色のオイルとして単離する（１１．２５ｍｇ；１３％）。M^+（ＥＳＩ）：３２３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．６２分（純度：６５．４９５％）。

【０４４９】

実施例８５：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１１０】



(85)

【０４５０】

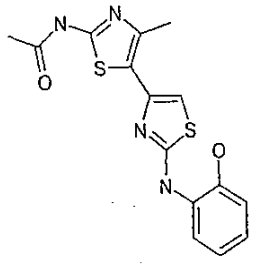
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）チオウレア（これは（２－メチルプロパ－２－エン－１－イル）アミン（Ａｃｒｏｓ）から手順Ｄに従

って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（８５）をベージュ色の固体として単離する（１５．７５ｍｇ；７０％）。M^+（ＥＳＩ）：３０９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．５４分（純度：９７．４３％）。

【０４５１】

実施例８６：Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１１１】



(86)

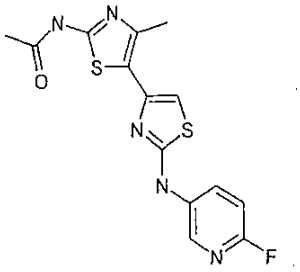
【０４５２】

一般的手順１に従って、Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）チオウレア（これは２－アミノフェノール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（８６）を明黄色のオイルとして単離する（２３．６６ｍｇ；４９％）。M^+（ＥＳＩ）：３４７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．０４分（純度：９１．８％）。

【０４５３】

実施例８７：Ｎ－｛２－［（６－フルオロピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１１２】



(87)

【０４５４】

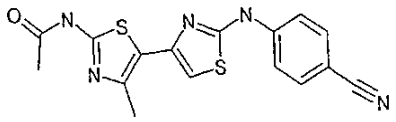
一般的手順１に従って、Ｎ－（６－フルオロピリジン－３－イル）チオウレア（これは６－フルオロピリジン－３－アミン（Ａｓｙｍｃｈｅｍ）から手順Ｄに従って調製される

）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（８７）をベージュ色の固体として単離する（３４．１５ｍｇ；３３％）。M^+（ＥＳＩ）：３５０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．２５分（純度：９６．０５３％）。

【０４５５】

実施例８８：Ｎ－｛２－［（４－シアノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１１３】



(88)

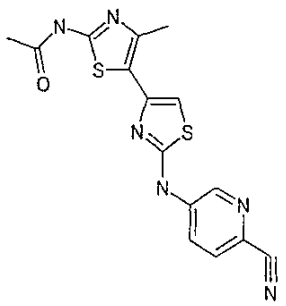
【０４５６】

一般的手順１に従って、Ｎ－（４－シアノフェニル）チオウレア（Ｆｌｕｋａ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（８８）をベージュ色の固体として単離する（１７．２３ｍｇ；５％）。M^+（ＥＳＩ）：３５６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：９．１３分（純度：９３．３％）。

【０４５７】

実施例８９：Ｎ－｛２－［（６－シアノピリジン－３－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１１４】



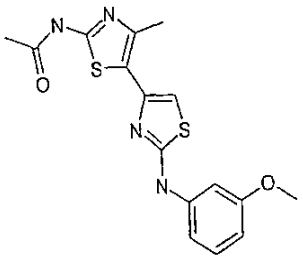
(89)

【０４５８】

一般的手順１に従って、Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）チオウレア（これは５－アミノピリジン－２－カルボニトリル（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（８９）をベージュ色の固体として単離する（２８．７１ｍｇ；２９％）。M^+（ＥＳＩ）：３５７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．９６分（純度：９２．６％）。

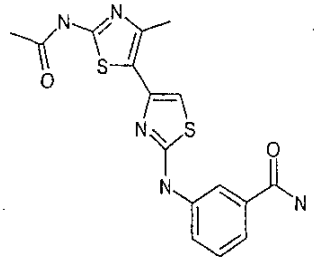
【０４５９】

実施例９０：Ｎ－｛２－［（３－メトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化１１５】



(90)

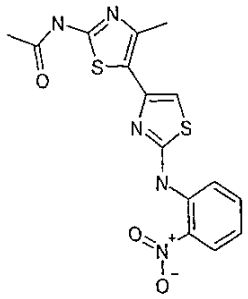
【０４６０】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３－メトキシフェニル）チオウレア（これは（３－メトキシフェニル）アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９０）をベージュ色の固体として単離する（１９．６３ｍｇ；１２％）。M^+（ＥＳＩ）：３６１．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１０．０３分（純度：９４．８％）。
【０４６１】
実施例９１：３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンズアミド
【化１１６】



(91)

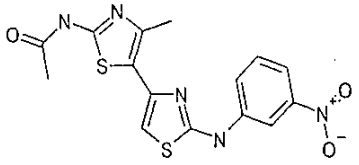
【０４６２】
一般的手順１に従って、３－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］ベンズアミド（これは３－アミノベンズアミド（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９１）をベージュ色の固体として単離する（２５．４９ｍｇ；３３％）。M^+（ＥＳＩ）：３７４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１５．２７分（純度：９７．８％）。
【０４６３】
実施例９２：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－

ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化１１７】



(92)

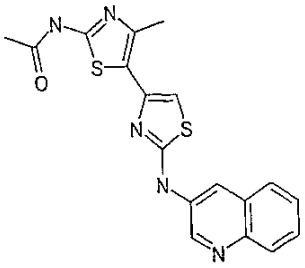
【０４６４】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２－ニトロフェニル）チオウレア（これは（２－ニトロフェニル）アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９２）をベージュ色の固体として単離する（１２．６９ｍｇ；１５％）。M^+（ＥＳＩ）：３７６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１１．５５分（純度：９４．５％）。
【０４６５】
実施例９３：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化１１８】



(93)

【０４６６】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３－ニトロフェニル）チオウレア（Ｆｌｕｋａ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９３）をベージュ色の固体として単離する（６７．８０ｍｇ；６３％）。M^+（ＥＳＩ）：３７６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：９．９４分（純度：９３．９３％）。
【０４６７】
実施例９４：Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１１９】



(94)

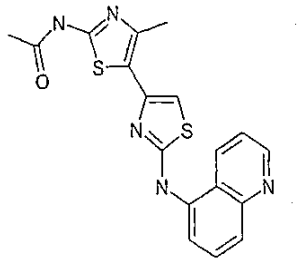
【０４６８】

一般的手順１に従って、Ｎ－キノリン－３－イルチオウレア（これはキノリン－３－アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ａに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９４）をベージュ色の固体として単離する（２９．８３ｍｇ；２５％）。M^+（ＥＳＩ）：３８２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７分（純度：９８．２％）。

【０４６９】

実施例９５：Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－５－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１２０】



(95)

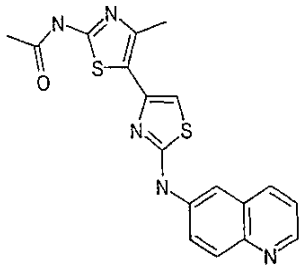
【０４７０】

一般的手順１に従って、Ｎ－キノリン－５－イルチオウレア（これはキノリン－５－アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ａに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９５）をベージュ色の固体として単離する（１５．４５ｍｇ；１９％）。M^+（ＥＳＩ）：３８２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．１１分（純度：９５．３％）。

【０４７１】

実施例９６：Ｎ－［４’－メチル－２－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１２１】



(96)

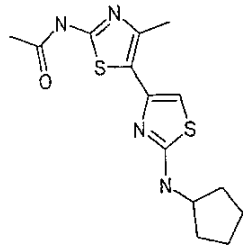
【０４７２】

一般的手順１に従って、Ｎ－キノリン－６－イルチオウレア（これはキノリン－６－アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ａに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（９６）をベージュ色の固体として単離する（３９．６７ｍｇ；４５％）。M^+（ＥＳＩ）：３８２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．３７分（純度：９８．９％）。

【０４７３】

実施例９７：Ｎ－［２－（シクロペンチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１２２】



(97)

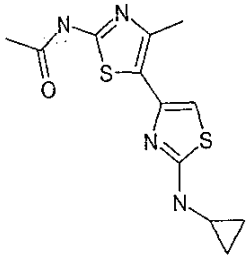
【０４７４】

一般的手順１に従って、Ｎ－シクロペンチルチオウレア（これはシクロペンタンアミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９７）をベージュ色の固体として単離する（４４．４１ｍｇ；５４％）。M^+（ＥＳＩ）：３２３．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．１４分（純度：９１．８％）。

【０４７５】

実施例９８：Ｎ－［２－（シクロプロピルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１２３】

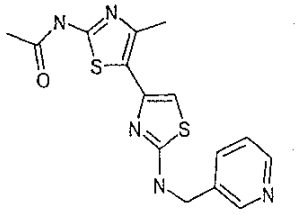


(98)

【０４７６】
一般的手順１に従って、Ｎ－シクロプロピルチオウレア（これはシクロプロパンアミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（９８）をベージュ色の固体として単離する（６５．７ｍｇ；６２％）。M^+（ＥＳＩ）：２９５．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．８６分（純度：９８％）。

【０４７７】
実施例９９：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］－４，５’－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１２４】

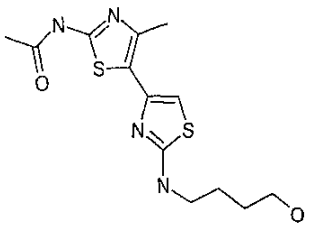


(99)

【０４７８】
一般的手順１に従って、Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）チオウレア（これは（ピリジン－３－イルメチル）アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（９９）を明黄色のオイルとして単離する（１０ｍｇ；１２％）。M^+（ＥＳＩ）：３４６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．６９分（純度：８６．５％）。

【０４７９】
実施例１００：Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１２５】

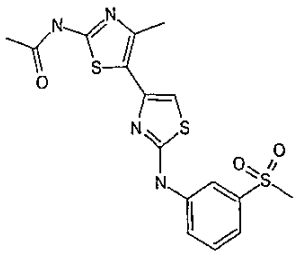


(100)

【０４８０】
一般的手順１に従って、Ｎ－（４－ヒドロキシブチル）チオウレア（これは４－アミノブタン－１－オール（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１００）を明黄色のオイルとして単離する（２６．２ｍｇ；１６％）。M^+（ＥＳＩ）：３２７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．７１分（純度：９２．９％）。

【０４８１】
実施例１０１：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１２６】

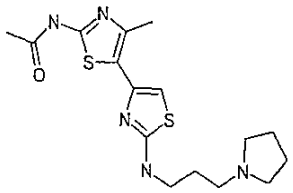


(101)

【０４８２】
一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（メチルスルホニル）フェニル］チオウレア（これは［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミン、塩酸塩（Ａｃｒｏｓ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１０１）をベージュ色の固体として単離する（２４．２ｍｇ；２０％）。M^+（ＥＳＩ）：４０９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．８７分（純度：９３．１３％）。

【０４８３】
実施例１０２：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１２７】

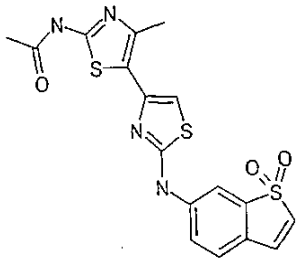


(102)

【０４８４】
一般的手順１に従って、Ｎ－（３－ピロリジン－１－イルプロピル）チオウレア（これは（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミン（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１０２）をベージュ色の固体として単離する（１４．１８ｍｇ；１６％）。M^+（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．８５分（純度：９４．３９８％）。

【０４８５】
実施例１０３：Ｎ－｛２－［（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１２８】

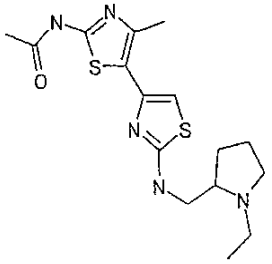


(103)

【０４８６】
一般的手順１に従って、Ｎ－（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）チオウレア（これは（１，１－ジオキシド－１－ベンゾチエン－６－イル）アミン（Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１０３）をベージュ色の固体として単離する（５８．６ｍｇ；４０％）。M^+（ＥＳＩ）：４１９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．１分（純度：９３．６９％）。

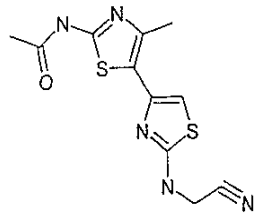
【０４８７】
実施例１０４：Ｎ－（２－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１２９】



(104)

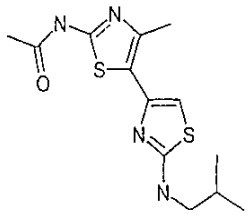
【０４８８】
一般的手順１に従って、Ｎ－［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］チオウレア（これは［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミン（Ａｃｒｏｓ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１０４）を明黄色のオイルとして単離する（４７．２４ｍｇ；４６％）。M^+（ＥＳＩ）：３６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．２２７分（純度：９７．５９％）。
【０４８９】
実施例１０５：Ｎ－｛２－［（シアノメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化１３０】



(105)

【０４９０】
一般的手順１に従って、Ｎ－（シアノメチル）チオウレア（これはアミノアセトニトリル（Ｓｉｇｍａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１０５）を明黄色のオイルとして単離する（３．９６ｍｇ；５％）。M^+（ＥＳＩ）：２９４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．８６分（純度：８５％）。
【０４９１】
実施例１０６：Ｎ－［２－（イソブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１３１】

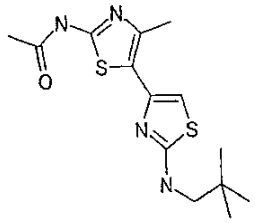


(106)

【０４９２】
一般的手順１に従って、Ｎ－イソブチルチオウレア（これは２－メチルプロパン－１－アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１０６）をベージュ色の固体として単離する（５０．８２ｍｇ；５７％）。M^+（ＥＳＩ）：３１１．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．９分（純度：９０．６％）。

【０４９３】
実施例１０７：Ｎ－｛２－［（２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１３２】

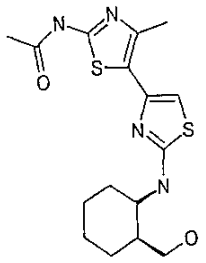


(107)

【０４９４】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２，２－ジメチルプロピル）チオウレア（これは（２，２－ジメチルプロピル）アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１０７）をベージュ色の固体として単離する（３５．８７ｍｇ；３８％）。M^+（ＥＳＩ）：３２５．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．８分（純度：９７．７％）。

【０４９５】
実施例１０８：Ｎ－（２－｛［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１３３】



(108)

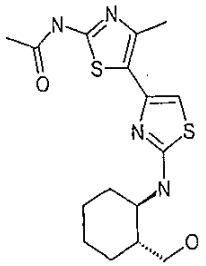
【０４９６】

一般的手順１に従って、Ｎ－［（ｃｉｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］チオウレア（これはｃｉｓ－（２－アミノシクロヘキシル）メタノール、塩酸塩（Ａｃｒｏｓ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１０８）を明黄色のオイルとして単離する（２４．３ｍｇ；５％）。M^+（ＥＳＩ）：３６７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．２３分（純度：７５％）。

【０４９７】

実施例１０９：Ｎ－（２－｛［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１３４】



(109)

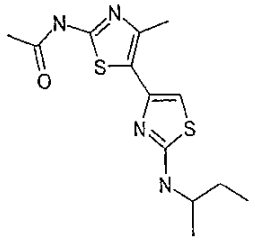
【０４９８】

一般的手順１に従って、Ｎ－［（ｔｒａｎｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］チオウレア（これはｔｒａｎｓ－（２－アミノシクロヘキシル）メタノール、塩酸塩（Ａｃｒｏｓ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１０９）をベージュ色の固体として単離する（３４．５ｍｇ；６１％）。M^+（ＥＳＩ）：３６７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．７９分（純度：９４．４％）。

【０４９９】

実施例１１０：Ｎ－［２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１３５】



(110)

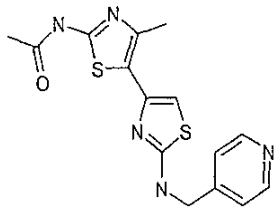
【０５００】

一般的手順１に従って、Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）チオウレア（これはｓｅｃ－ブチルアミン（Ａｖｏｃａｄｏ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１１０）をベージュ色の固体として単離する（６７．０１ｍｇ；７５％）。M^+（ＥＳＩ）：３１１．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．６８分（純度：９０．２％）。

【０５０１】

実施例１１１：Ｎ－｛４’－メチル－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド

【化１３６】



(111)

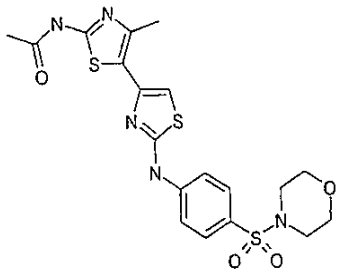
【０５０２】

一般的手順１に従って、Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）チオウレア（これは（ピリジン－４－イルメチル）アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１１１）を明黄色のオイルとして単離する（３８．５４ｍｇ；７％）。M^+（ＥＳＩ）：３４６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．７２分（純度：９１．８％）。

【０５０３】

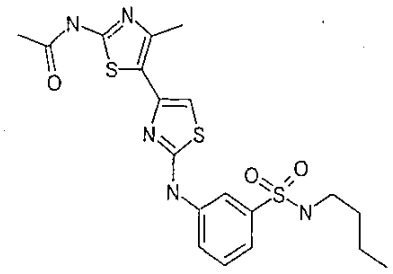
実施例１１２：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１３７】



(112)

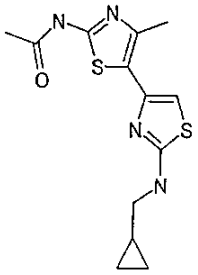
【０５０４】
一般的手順１に従って、Ｎ－［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］チオウレア（これは［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミン（Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１１２）をベージュ色の固体として単離する（２４．８２ｍｇ；１９％）。M^+（ＥＳＩ）：４８０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．５５分（純度：９６％）。
【０５０５】
実施例１１３：Ｎ－［２－（｛３－［（ブチルアミノ）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド
【化１３８】



(113)

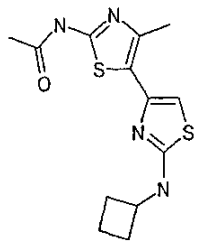
【０５０６】
一般的手順１に従って、３－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］－Ｎ－ブチルベンゼンスルホンアミド（これは３－アミノ－Ｎ－ブチルベンゼンスルホンアミド（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を調製用ＨＰＬＣによって精製する。化合物（１１３）をベージュ色の固体として単離する（２６．４２ｍｇ；２０％）。M^+（ＥＳＩ）：４６６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１０．３１分（純度：９９．１％）。
【０５０７】

実施例１１４：Ｎ－｛２－（シクロプロピルメチル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド
【化１３９】



(114)

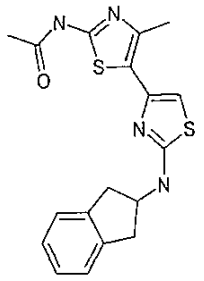
【０５０８】
一般的手順１に従って、Ｎ－（シクロプロピルメチル）チオウレア（これは（シクロプロピルメチル）アミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１１４）をベージュ色の固体として単離する（３９．２６ｍｇ；３２％）。M^+（ＥＳＩ）：３０９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．３分（純度：９７．５％）。
【０５０９】
実施例１１５：Ｎ－［２－（シクロブチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド
【化１４０】



(115)

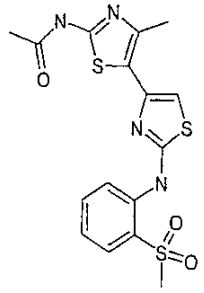
【０５１０】
一般的手順１に従って、Ｎ－シクロブチルチオウレア（これはシクロブタンアミン（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｃに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１１５）をベージュ色の固体として単離する（７３．２０ｍｇ；８４％）。M^+（ＥＳＩ）：３０９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．６８分（純度：９０．２％）。
【０５１１】
実施例１１６：Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミノ）－４

’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド
【化１４１】



(116)

【０５１２】
一般的手順１に従って、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）チオウレア（これは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルアミン（Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１１６）をベージュ色の固体として単離する（６ｍｇ；６％）。M^+（ＥＳＩ）：３７１．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：９．８３分（純度：９０．８％）。
【０５１３】
実施例１１７：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド
【化１４２】

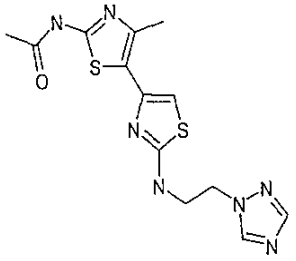


(117)

【０５１４】
一般的手順１に従って、Ｎ－［２－（メチルスルホニル）フェニル］チオウレア（これは［２－（メチルスルホニル）フェニル］アミン、塩酸塩（Ａｃｒｏｓ）から手順Ａに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１１７）を明黄色のオイルとして単離する（５．９３ｍｇ；１０％）。M^+（ＥＳＩ）：４０９。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：９．５分（純度：８３．４％）。
【０５１５】

実施例１１８：Ｎ－（４’－メチル－２－｛［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミノ｝－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１４３】



(118)

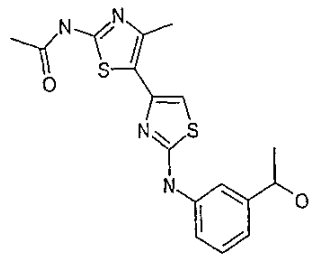
【０５１６】

一般的手順１に従って、Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］チオウレア（これは［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミン（Ｏｓｔｗｅｓｔ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１１８）をベージュ色の固体として単離する（６．５１ｍｇ；３％）。M^+（ＥＳＩ）：３５０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：５．６９９分（純度：９１．４３％）。

【０５１７】

実施例１１９：Ｎ－（２－｛［３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド

【化１４４】

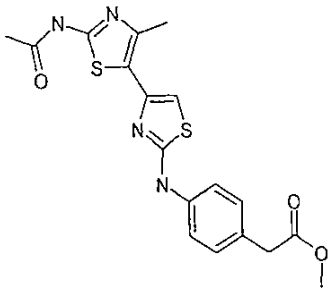


(119)

【０５１８】

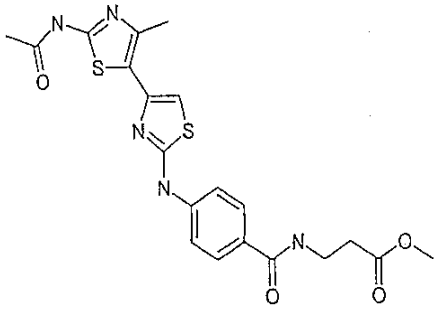
一般的手順１に従って、Ｎ－［３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル］チオウレア（これは１－（３－アミノフェニル）エタノール（Ａｌｄｒｉｃｈ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。水を加えた後、所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１１９）を明黄色のオイルとして単離する（４１．０６ｍｇ；５０％）。M^+（ＥＳＩ）：３７５．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．６２分（純度：８８．４％）。

【０５１９】
実施例１２０：メチル（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート
【化１４５】



(120)

【０５２０】
（４－アミノフェニル）酢酸（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）のメチルエステルを、アミン（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）（この場合、Ｒ^{5}はＨであり、Ｒ^{6}はカルボン酸を含有する）について上記で記載されたエーテル化条件を使用して得る。このメチルエステルを手順Ｄに従ってその対応するチオウレアに変換する。得られたチオウレアのメチル｛４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］フェニル｝アセタートを一般的手順１に従ってＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２０）をベージュ色の固体として単離する（１０ｍｇ；９％）。Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：４０３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：９．３分（純度：９０．７％）。
【０５２１】
実施例１２１：メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニナート
【化１４６】



(121)

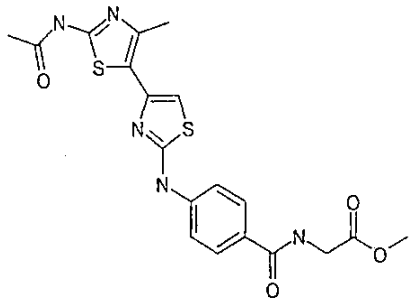
【０５２２】
Ｎ－（４－アミノベンゾイル）－β－アラニン（Ａｌｄｒｉｃｈ）のメチルエステルを、アミン（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）（この場合、Ｒ^{5}はＨであり、Ｒ^{6}はカルボン酸を含有する）について上記で記載されたエーテル化条件を使用して得る。このメチルエステルを手順Ｄに従

ってその対応するチオウレアに変換する。得られたチオウレアのメチルＮ－（４－アミノベンゾイル）－β－アラニナートを一般的手順１に従ってＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２１）をベージュ色の固体として単離する（２２．３９ｍｇ；２３％）。M^+（ＥＳＩ）：４６０。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．２分（純度：９０％）。

【０５２３】

実施例１２２：メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシナート

【化１４７】



(122)

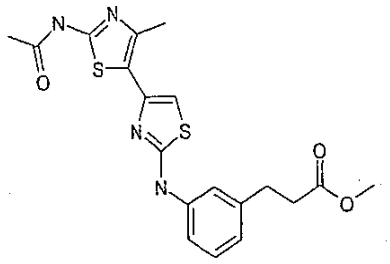
【０５２４】

Ｎ－（４－アミノベンゾイル）グリシン（Ａｌｄｒｉｃｈ）のメチルエステルを、アミン（NHR^5R^6）（この場合、R^5はＨであり、R^6はカルボン酸を含有する）について上記で記載されたエーテル化条件を使用して得る。このメチルエステルを手順Ｄに従ってその対応するチオウレアに変換する。得られたチオウレアのメチルＮ－｛４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］ベンゾイル｝グリシナートを一般的手順１に従ってＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２２）をベージュ色の固体として単離する（３５．３５ｍｇ；１８％）。M^+（ＥＳＩ）：４４６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．０５分（純度：９１．５％）。

【０５２５】

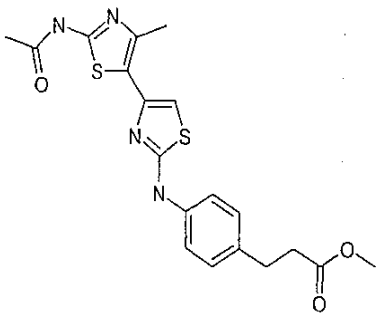
実施例１２３：メチル３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパノアート

【化１４８】



(123)

【０５２６】
３－（３－アミノフェニル）プロパン酸（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）のメチルエステルを、アミン（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）（この場合、Ｒ^{5}はＨであり、Ｒ^{6}はカルボン酸を含有する）について上記で記載されたエーテル化条件を使用して得る。このメチルエステルを手順Ｄに従ってその対応するチオウレアに変換する。得られたチオウレアのメチル３－｛３－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］フェニル｝プロパノアートを一般的手順１に従ってＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２３）をベージュ色の固体として単離する（１２．３ｍｇ；１１％）。Ｍ$^{+}$（ＥＳＩ）：４１７．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１０．２８５分（純度：９３％）。
【０５２７】
実施例１２４：３－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸
【化１４９】



(124)

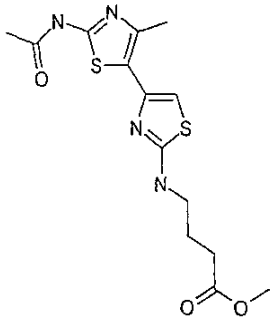
【０５２８】
３－（４－アミノフェニル）プロパン酸（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）のメチルエステルを、アミン（ＮＨＲ^{5}Ｒ^{6}）（この場合、Ｒ^{5}はＨであり、Ｒ^{6}はカルボン酸を含有する）について上記で記載されたエーテル化条件を使用して得る。このメチルエステルを手順Ｄに従ってその対応するチオウレアに変換する。得られたチオウレアのメチル３－｛４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］フェニル｝プロパノアートを一般的手順１に従ってＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。得られたエステル

を反応条件下で加水分解する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２４）をベージュ色の固体として単離する（１１ｍｇ；８％）。M^+（ＥＳＩ）：４０３。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１０．０９分（純度：９１．４％）。

【０５２９】

実施例１２５：メチル４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ブタノアート

【化１５０】



(125)

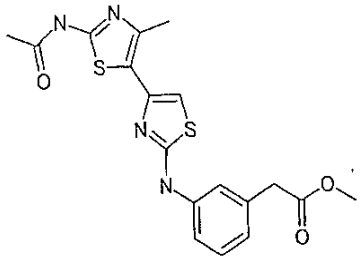
【０５３０】

一般的手順１に従って、メチル４－［（アミノカルボノチオイル）アミノ］ブタノアート（これは４－アミノブタン酸メチル（Ｆｌｕｋａ）から手順Ｄに従って調製される）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２５）をベージュ色の固体として単離する（９．６１ｍｇ；５％）。M^+（ＥＳＩ）：３５６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．６７８分（純度：９６．５０６％）。

【０５３１】

実施例１２６：メチル（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート

【化１５１】



(126)

【０５３２】

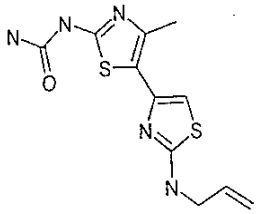
（３－アミノフェニル）酢酸（Ａｌｄｒｉｃｈ）のメチルエステルを、（NHR^5R^6）（この場合、R^5はＨであり、R^6はカルボン酸を含有する）について上記で記載されたエーテル化条件を使用して得る。このメチルエステルを手順Ｄに従ってその対応するチオウレアに変換する。得られたチオウレアのメチル｛３－（アミノカルボノチオイル）アミノ

］フェニル｝アセタートを一般的手順１に従ってＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体１）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２６）をベージュ色の固体として単離する（４．４７ｍｇ；６％）。M^+（ＥＳＩ）：４０３．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．７分（純度：９０％）。

【０５３３】

実施例１２７：Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア

【化１５２】



(127)

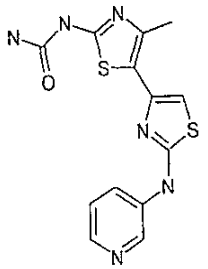
【０５３４】

一般的手順１に従って、Ｎ－アリルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体７）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２７）をベージュ色の固体として単離する（１４．３ｍｇ；１８％）。M^+（ＥＳＩ）：２９６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．９５分（純度：９３．０８％）。

【０５３５】

実施例１２８：Ｎ－［４’－メチル－２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］ウレア

【化１５３】

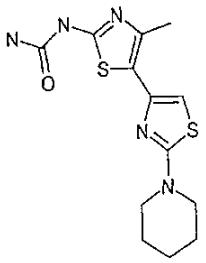


(128)

【０５３６】

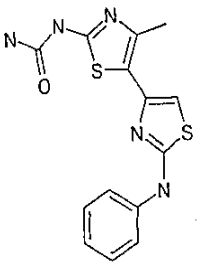
一般的手順１に従って、Ｎ－ピリジン－３－イルチオウレア（Ｆｌｕｋａ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体７）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２８）をベージュ色の固体として単離する（３２．６３ｍｇ；３５％）。M^+（ＥＳＩ）：３３３．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ

：５．７１分（純度：９８．０９％）。
【０５３７】
実施例１２９：Ｎ－（４’－メチル－２－ピペリジン－１－イル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア
【化１５４】



(129)

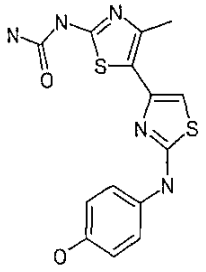
【０５３８】
一般的手順１に従って、ピペリジン－１－カルボチオアミド（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体７）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１２９）をベージュ色の固体として単離する（２８．３８ｍｇ；３０％）。M^+（ＥＳＩ）：３２４。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．７分（純度：９８．１％）。
【０５３９】
実施例１３０：Ｎ－（２－アニリノ－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）ウレア
【化１５５】



(130)

【０５４０】
一般的手順１に従って、Ｎ－フェニルチオウレア（Ｔｒａｎｓｗｌｄ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体７）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１３０）をベージュ色の固体として単離する（３０．１７ｍｇ；３２％）。M^+（ＥＳＩ）：３３２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：８．３７分（純度：９４．４２％）。
【０５４１】
実施例１３１：Ｎ－｛２－［（４－ヒドロキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝ウレア

【化１５６】



(131)

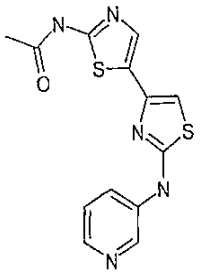
【０５４２】

一般的手順１に従って、Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）チオウレア（Ａｌｄｒｉｃｈ）をＮ－［５－（ブロモアセチル）－４－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア（中間体７）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１３１）をベージュ色の固体として単離する（７０．４２ｍｇ；６８％）。M^+（ＥＳＩ）：３４８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．１４分（純度：９６．８２％）。

【０５４３】

実施例１３２：Ｎ－［２－（ピリジン－３－イルアミノ）－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アセトアミド

【化１５７】



(132)

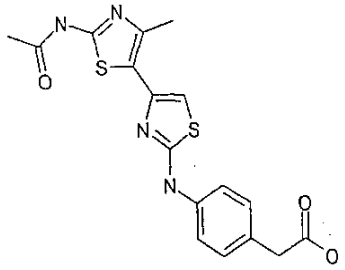
【０５４４】

一般的手順１に従って、Ｎ－ピリジン－３－イルチオウレア（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）をＮ－［５－（２－ブロモアセチル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体４）のＥｔＯＨ溶液に加える。混合物をＲＴで５時間撹拌する。溶媒をエバポレーションし、所望する生成物を結晶化によって精製する。化合物（１３２）をベージュ色の固体として単離する（３７．２８ｍｇ；４２％）。M^+（ＥＳＩ）：３１８。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６分（純度：９４．９６％）。

【０５４５】

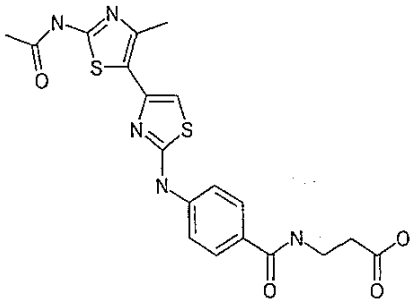
実施例１３３：（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）酢酸

【化１５８】



(133)

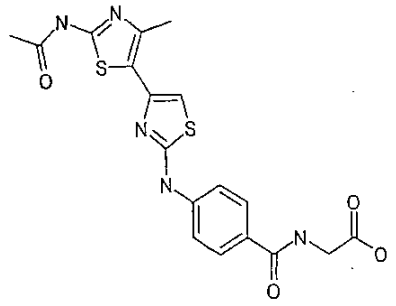
【０５４６】
メチル（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセタート（１２２）をＭｅＯＨ／ＮａＯＨ（１Ｎ）（０．１Ｍ）の混合物に溶解し、ＲＴで４時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、ＨＣｌ（１．５Ｎ）によりｐＨ４に酸性化する。生じた固体をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥する。化合物（１３３）をベージュ色の固体として単離する（６．７２ｍｇ；５０％）。M^+（ＥＳＩ）：３８９．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．１９分（純度：８０．６７％）。
【０５４７】
実施例１３４：Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニン
【化１５９】



(134)

【０５４８】
メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）－β－アラニナート（１２３）をＭｅＯＨ／ＮａＯＨ（１Ｎ）の混合物に溶解し（０．１Ｍ）、ＲＴで４時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、ＨＣｌ（１．５Ｎ）によりｐＨ４に酸性化する。所望する生成物をＥｔＯＡｃで（３回）抽出し、$MgSO_4$で乾燥する。有機相を一緒にしてろ過し、エバポレーションする。化合物（１３４）を明黄色のオイルとして単離する（５．７７ｍｇ；４８％）。M^+（ＥＳＩ）：４４６。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：６．０７分（純度：６８．２％）。
【０５４９】
実施例１３５：Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシン

【化１６０】

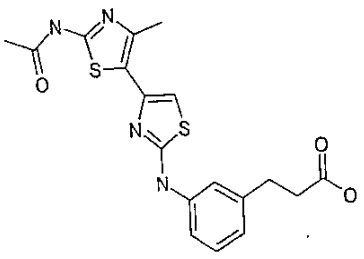


(135)

【０５５０】
メチルＮ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝ベンゾイル）グリシナート（１２４）をＭｅＯＨ／ＮａＯＨ（１Ｎ）の混合物に溶解し（０．１Ｍ）、ＲＴで４時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、ＨＣｌ（１．５Ｎ）によりｐＨ４に酸性化する。生じた固体をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥する。化合物（１３５）をベージュ色の固体として単離する（１２．０２ｍｇ；８２％）。M^+（ＥＳＩ）：イオン化せず。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：１４．４９分（純度：９８．５％）。

【０５５１】
実施例１３６：３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパン酸

【化１６１】



(136)

【０５５２】
メチル３－（３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパノアート（１２５）をＭｅＯＨ／ＮａＯＨ（１Ｎ）の混合物に溶解し（０．１Ｍ）、ＲＴで４時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、ＨＣｌ（１．５Ｎ）によりｐＨ４に酸性化する。生じた固体をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥する。化合物（１３６）をベージュ色の固体として単離する（７．８４ｍｇ；６３％）。M^+（ＥＳＩ）：４０３．２。ＨＰＬＣ、Ｒｔ：７．９４分（純度：９４．２１％）。

【０５５３】
下記の化合物は、本明細書中に提案される一般的スキームに従って合成することができ、また、市販されている。
Ｎ－｛２－［（４－エトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３

－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－メチルフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－［２－（アリルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］プロパンアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（２，６－ジメトキシピリミジン－４－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（４－｛［（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－｛２－［（４－｛［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）アミノ］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－（４－｛［２’－（アセチルアミノ）－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ｝フェニル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－アミノフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２－エチルフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（２－メチルフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（４－ブロモフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（アミノスルホニル）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［（３－アセチルフェニル）アミノ］－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２－｛［４－（ジメチルアミノ）フェニル］アミノ｝－４’－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル）アセトアミド；
Ｎ－｛４’－メチル－２－［（３－ニトロフェニル）アミノ］－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル｝アセトアミド；
３－｛［２’－（アセチルアミノ）－４－メチル－４，５’－ビ－１，３－チアゾール－２’－イル］アミノ｝安息香酸。

【０５５４】

実施例１３７：生物学的アッセイ

本発明の化合物は下記のアッセイに供することができる。

【０５５５】

ａ）ハイスループットＰＩ３Ｋ脂質キナーゼアッセイ（結合アッセイ）：

ＰＩ３Ｋ誘導の脂質過酸化を阻害することにおける本発明の化合物の効力を下記の結合アッセイで調べることができる。

このアッセイは、シンチレーション近接アッセイ技術（ＳＰＡ、Ａｍｅｒｓｈａｍ）を、

リン脂質に高い親和性および特異性で結合するネオマイシン（ポリカチオン性抗生物質）の能力と組み合わせている。シンチレーション近接アッセイは、弱く放射する同位体（例えば、^{3}H、^{125}Ｉ、^{33}Ｐなど）の性質に基づいている。ＳＰＡビーズをネオマイシンで被覆することにより、組換えＰＩ３Ｋおよび放射性ＡＴＰを同じウエルでインキュベーションした後におけるリン酸化された脂質基質の検出が、放射性リン脂質を、ネオマイシンに対するその特異的な結合によりＳＰＡビーズに捕捉することによって可能になる。

【０５５６】

５μｌの式（Ｉ）の試験化合物（これは６％ＤＭＳＯに可溶化されて、１００μＭ、３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭ、０．１μＭ、０．０３μＭ、０．０１μＭ、０．００１μＭの試験化合物の濃度を作製する）を含有する３８４ウエルのＭＴＰに下記のアッセイ成分を加える。１）５μｌ（５８ｎｇ）のヒト組換えＧＳＴ－ＰＩ３Ｋγ（Ｈｅｐｅｓ（４０ｍＭ、ｐＨ７．４）、ＤＴＴ（１ｍＭ）およびエチレングリコール（５％）において）、２）１０μｌの脂質ミセル、および、３）１０μｌのキナーゼ緩衝液（Ｈｅｐｅｓ（４０ｍＭ、ｐＨ７．４）において、［^{33}Ｐ］γ－ＡＴＰ（４５μＭ／６０ｎＣｉ）、$MgCl_2$（３０ｍＭ）、ＤＴＴ（１ｍＭ）、β－グリセロリン酸（１ｍＭ）、Na_3VO_4（１００μＭ）、コール酸Ｎａ（０．３％））。穏やかに振とうしながら室温で１８０分間インキュベーションした後、反応を、ＡＴＰ（１０ｍＭ）およびＥＤＴＡ（５ｍＭ）を含有するＰＢＳにおける１００μｇのネオマイシン被覆ＰＶＴ　ＳＰＡビーズを含有する溶液の６０μｌを加えることによって停止させる。アッセイを、穏やかに振とうしながら室温で６０分間さらにインキュベーションして、ネオマイシン－ＳＰＡビーズに対するリン脂質の結合を可能にする。ネオマイシン被覆ＰＶＴ　ＳＰＡビーズを１５００ｘｇで５分間沈殿させた後、放射性ＰｔｄＩｎｓ（３）ＰをＷａｌｌａｃ　ＭｉｃｒｏＢｅｔａ（商標）プレートカウンターでのシンチレーション計数によって定量する。

【０５５７】

下記の表Ｉに示される値はＰＩ３Ｋγに関してのＩＣ$_{50}$（ｎＭ）（すなわち、前記標的の５０％阻害を達成するために必要な量）を示す。前記の値は、ＰＩ３Ｋγに関してチアゾール化合物の相当の阻害効力を示している。

【０５５８】

本発明の化合物についての阻害活性の例を下記の表Ｉに示す。

【表１】

表１：PI3Kγに対するチアゾール誘導体のIC_{50}値

例番号	PI3Kγ IC_{50} (nM)
1	10
5	630
6	202
7	94
14	575
16	844
22	314
31	871
33	355
37	70
43	38
45	612
50	9
56	377
77	189
84	64
136	64

【０５５９】
ｂ）ＰＩ３Ｋの阻害をモニターするための細胞系ＥＬＩＳＡ：
ＰＩ３Ｋ誘導のＡｋｔ／ＰＫＢリン酸化を阻害することにおける本発明の化合物の効力を下記の細胞系アッセイで調べることができる。
補体５ａ：Ｒａｗ２６４による刺激の後でのマクロファージにおけるＡｋｔ／ＰＫＢリン酸化の測定：Ｒａｗ２６４－７マクロファージ（１０％ウシ胎児血清および抗生物質を含有するＤＭＥＭ－Ｆ１２培地で培養される）を細胞刺激の２４時間前に２０，０００細胞／ウエルで９６ＭＴＰに置床する。５０ｎＭの補体５ａで５分間刺激する前に、細胞を２時間にわたって血清飢餓状態にし、その後、２０分間にわたって阻害剤で前処理する。刺激後、細胞を４％ホルムアルデヒドで２０分間固定し、１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００を含有するＰＢＳ（ＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎ）で３回洗浄する。内因性ペルオキシダーゼをＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎにおける０．６％H_2O_2および０．１％アジ化ナトリウムでの２０分間のインキュベーションによってブロッキング処理し、ＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎで３回洗浄する。その後、細胞をＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎにおける１０％ウシ胎児血清との６０分間のインキュベーションによってブロッキング処理する。次いで、リン酸化されたＡｋｔ／ＰＫＢを、５％ウシ胎児血清アルブミン（ＢＳＡ）を含有するＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎで８００倍に希釈された一次抗体（抗ホスホセリン４７３　Ａｋｔ　ＩＨＣ、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）との４℃での一晩のインキュベーションによって検出する。ＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎで３回洗浄した後、細胞をペルオキシダーゼコンジュゲート化ヤギ抗ウサギ抗体（５％ＢＳＡを含有するＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎでの１／４００の希釈）と６０分間インキュベーションし、ＰＢＳ／Ｔｒｉｔｏｎで３回、次いでＰＢＳで２回洗浄し、そして、１００μｌの基質試薬溶液（Ｒ＆Ｄ）において２０分間さらにインキュベーションする。反応を５０μｌの１Ｍ　SO_4H_2の添加によって停止させ、吸光度を４５０ｎｍで読み取る。
【０５６０】
下記の表ＩＩに示される値は、基礎レベルと比較としたときのＡＫＴリン酸化の阻害の

百分率を表す。前記の値は、マクロファージにおけるＡＫＴリン酸化の活性化に対するチアゾール化合物の明白な作用を示している。

【０５６１】

本発明の化合物についての阻害活性の例を下記の表ＩＩに示す。

【表２】

表II：細胞アッセイにおけるチアゾール誘導体のIC_{50}値

例番号	細胞アッセイ（P-Akt, Elisa）IC50［μM］
1	3.18
7	1.64
24	0.66
53	1.51
84	1.84

【０５６２】

実施例１３８：チオグリコラート誘導による腹膜腔細胞動員モデル

チオグリコラートの腹腔内攻撃を行ったときの白血球の遊走を阻害することにおける本発明の化合物のインビボ効力を、下記のアッセイを用いて調べることができる。

【０５６３】

実験プロトコール：

８週齢～１０週齢のメスのＣ３Ｈマウスを１８時間絶食させた。チオグリコラートの腹腔内注射（１．５％、４０ｍｌ／ｋｇ）の１５分前に、マウスを式（Ｉ）のピリジンメチレンチアゾリジンジオンで経口投与により処置した。コントロールのマウスには、ビヒクルとしてのＣＭＣ／Ｔｗｅｅｎが与えられた（１０ｍｌ／ｋｇ）。その後、マウスをCO_2吸入によって屠殺し、腹膜腔を５ｍｌの氷冷ＰＢＳ／１ｍＭ　ＥＤＴＡにより２回洗浄した。洗浄を、好中球またはマクロファージの動員を評価するために、チオグリコール攻撃の４時間後または４８時間後にそれぞれ行った。白血球（好中球、リンパ球またはマクロファージ）を、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ（登録商標）A^cT５ｄｉｆｆ（商標）を使用して計数した。デキサメタゾンを参照薬物として使用した。

【０５６４】

実施例１３９：医薬組成物の調製

下記の配合例は、それらに限定されない本発明による代表的な医薬組成物を例示する。

【０５６５】

製剤１－錠剤

式（Ｉ）の化合物を約１：２の重量比で乾燥ゼラチン結合剤と乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑剤として加える。混合物を打錠機で２４０ｍｇ～２７０ｍｇの錠剤（１錠あたり８０ｍｇ～９０ｍｇの活性なチアゾール化合物）に形成する。

【０５６６】

製剤２－カプセル

式（Ｉ）の化合物を約１：１の重量比でデンプン希釈剤と乾燥粉末として混合する。混合物を２５０ｍｇのカプセル（１カプセルあたり１２５ｍｇの活性なチアゾール化合物）に充填する。

【０５６７】

製剤３－液体

式（Ｉ）の化合物（１２５０ｍｇ）、スクロース（１．７５ｇ）およびキサンタンガム

（４ｍｇ）を混合し、Ｎｏ．１０メッシュ（Ｕ．Ｓ．）のふるいに通し、その後、微結晶セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース（１１：８９、５０ｍｇ）を含む水における以前に調製された溶液と混合する。安息香酸ナトリウム（１０ｍｇ）、香料および着色剤を水で希釈し、撹拌しながら加える。その後、十分な水を加えて、５ｍｌの総体積にする。

【０５６８】

製剤４－錠剤

式（Ｉ）の化合物を約１：２の重量比で乾燥ゼラチン結合剤と乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑剤として加える。混合物を打錠機で４５０ｍｇ～９００ｍｇの錠剤（１錠あたり１５０ｍｇ～３００ｍｇの活性なチアゾール化合物）に形成する。

【０５６９】

製剤５－注射剤

式（Ｉ）の化合物を、緩衝化された無菌の生理的食塩水の注射用水性媒体に約５ｍｇ／ｍｌの濃度に溶解する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/433	
A61K 31/433	*(2006.01)*	A61K	31/4709	
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/14	
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	31/00	
A61P 31/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/08	
A61P 9/08	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	21/02	
A61P 21/02	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/08	

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
(74)代理人 100127085
弁理士 越阪部 倫子
(74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美
(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74)代理人 100145436
弁理士 小池 慎太郎
(74)代理人 100092624

弁理士　鶴田　準一
(74)代理人　100102990
弁理士　小林　良博
(74)代理人　100128495
弁理士　出野　知
(74)代理人　100093665
弁理士　蛯谷　厚志
(72)発明者　カトロパニ，アンナ
スイス国，セアッシュ－１２０７　ジュネーブ，ルート　ドゥ　シェンヌ　２
(72)発明者　リュクレ，トーマス
スイス国，セアッシュ－１２２８　プラレワット，シュマン　デュ　ビユー－ピュイ，９
(72)発明者　シュバルツ，マティアス
スイス国，セアッシュ－１２０１　ジュネーブ，リュ　デ　パキ，５３
(72)発明者　ドルバイ，ジェローム
フランス国，エフ－７４０００　アヌシー，リュ　ブルガーシャルビロン，５
(72)発明者　サウアー，ボルフガンク
スイス国，セアッシュ－１２２８　プラレワット，ルート　デュ　ベロドローム，１８
(72)発明者　クレバ，クリストフ
フランス国，エフ－７４２５０　ラ　トゥール，シェ　レ　ムール
(72)発明者　デスフォルグ，グウェナエル
フランス国，エフ－７４１６０　サン　ジュリアン　アン　ジェヌボワ，リュ　アメディー　ユイティエム　デ　サボワ，２４

審査官　砂原　一公

(56)参考文献　国際公開第２００３／０７２５５７（WO，Ａ１）
国際公開第２００１／０８３４８１（WO，Ａ１）
特開２００２－０５３５６６（ＪＰ，Ａ）
STN International, Benzoic acid, 4-[[2'-(acetylamino)-4'-methyl[4,5'-bithiazol]-2-yl]amino]-, hydrobromide (1:1), file REGISTRY [online], 2002年11月11日掲載, [2011年2月2日検索], CAS Registry No. 472980-88-4
STN International, Acetamide, N-[4'-methyl-2-(2-propen-1-ylamino)[4,5'-bithiazol]-2'-yl]-, file REGISTRY [online], 2001年5月1日掲載, [2011年2月2日検索], CAS Registry No. 333746-55-7
STN International, Acetamide, N-[2-[[4-(aminosulfonyl)phenyl]amino]-4'-methyl[4,5'-bithiazol]- 2'-yl]-, file REGISTRY [online], 2000年12月7日掲載, [2011年2月2日検索], CAS Registry No. 307343-36-8
STEPFEN WARD, CHEMISTRY AND BIOLOGY, ２００３年　3月, V10 N3, P207-213
SUCIU,D., Preparation and properties of some 2-amino- and 2-acylamino-4-methyl-5-(α-haloacetyl)thiazoles, Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia, １９７０年, Vol.15, No.2, p.123-129

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２７７／００－２７７／８４
Ａ６１Ｋ　３１／４２８
Ａ６１Ｐ　１／００－４３／００
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）