

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5491871号  
(P5491871)

(45) 発行日 平成26年5月14日 (2014. 5. 14)

(24) 登録日 平成26年3月7日 (2014. 3. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/80 (2006. 01)

C O 7 D 213/80 C S P

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

C O 7 D 277/46

C O 7 D 277/46 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

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

C O 7 D 277/82

C O 7 D 277/82 (2006. 01)

C O 7 D 261/14

請求項の数 16 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-551312 (P2009-551312)  
 (86) (22) 出願日 平成20年2月25日 (2008. 2. 25)  
 (65) 公表番号 特表2010-520195 (P2010-520195A)  
 (43) 公表日 平成22年6月10日 (2010. 6. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IN2008/000109  
 (87) 国際公開番号 W02008/104994  
 (87) 国際公開日 平成20年9月4日 (2008. 9. 4)  
 審査請求日 平成23年2月16日 (2011. 2. 16)  
 (31) 優先権主張番号 409/CHE/2007  
 (32) 優先日 平成19年2月28日 (2007. 2. 28)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(73) 特許権者 509236232  
 アドビナス セラピューティックス プライ  
 ベート リミテッド  
 ADVINUS THERAPEUTIC  
 S PRIVATE LIMITED  
 インド国 バンガロール 560058  
 フェイズ2 ビーンヤインダストリアルエ  
 リア 21アンド22  
 (74) 代理人 100107984  
 弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

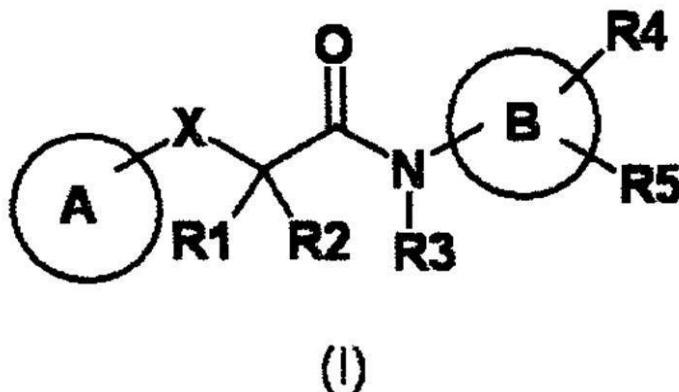
(54) 【発明の名称】 グルコキナーゼ活性化因子としての2, 2, 2-三置換アセトアミド誘導体、その方法及び薬学的応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物、又はその多形体、立体異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩

【化1】



10

(式中、

環 A は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルからなる群から選

20

択され、前記群は部分的か又は完全に飽和されていてもよく、  
 前記環 A は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、モノ、ジ又はペルハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $S(O)_p(NR^6)R^7$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル基からなる群から独立に選択される 0 ~ 4 個の置換基でさらに置換されており、これらは同様の置換基でさらに置換されていてもよく、

$p = 0 \sim 2$ 、 $n = 0 \sim 4$  であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は、水素、並びに同様の置換基でさらに置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、

$R^8$  及び  $R^9$  は、水素、フッ素、 $OR^6$ 、アルキル、ペルフルオロアルキルからなる群から独立に選択され、

X は、O、及び  $NR^6$  からなる群から選択され、

$R^6$  は上記定義の通りであり、

但し、X は環 A からの別のヘテロ原子に結合しておらず、

$R^1$  及び  $R^2$  は、フルオロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルからなる群から独立に選択されるか、又は一緒になって 3 ~ 7 員環を形成しており、

$R^1$  及び  $R^2$  は、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nNC(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $S(O)_p(N)R^6$ 、テトラゾール及びテトラゾールアルキルから選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換されており、これらはハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6R^7$  から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素ではなく、

$R^3$  は、水素、アルキル及びペルフルオロアルキルから選択され、

環 B は、環中に少なくとも 1 つの窒素を含む、置換されていてもよい 4 ~ 10 員の単環式若しくは二環式部分から選択され、但し、式 (I) のアミド窒素は環 B のどのヘテロ原子を介しても結合しておらず、

ただし環 A が置換若しくは無置換のアリール且つ X が O のとき、環 B はピラゾール、テトラゾール、ピリジン - 4 - イル若しくはピリミジン - 4 - イルではないか、又は環 A が C1 ~ C3 アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ及び C1 ~ C3 アルコキシから選択される基で置換された若しくは無置換のフェニル且つ X が O、 $R^4$  及び  $R^5$  がメチルのとき、環 B はピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イソチアゾール、チアジアゾール若しくはキノリンではなく、

$R^4$  及び  $R^5$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、一置換、二置換若しくは三置換ハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n$

10

20

30

40

50

$S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-(CR^8 R^9)_n N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-(CR^8 R^9)_n OR^6$ 、 $C(R^8 R^9)_n NR^6 R^7$ 、 $C(R^8 R^9)_n CO(R^6)$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、テトラゾール及びテトラゾリルアルキルからなる群から独立に選択され、これらは、八員環、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6 R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6 R^7$  から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

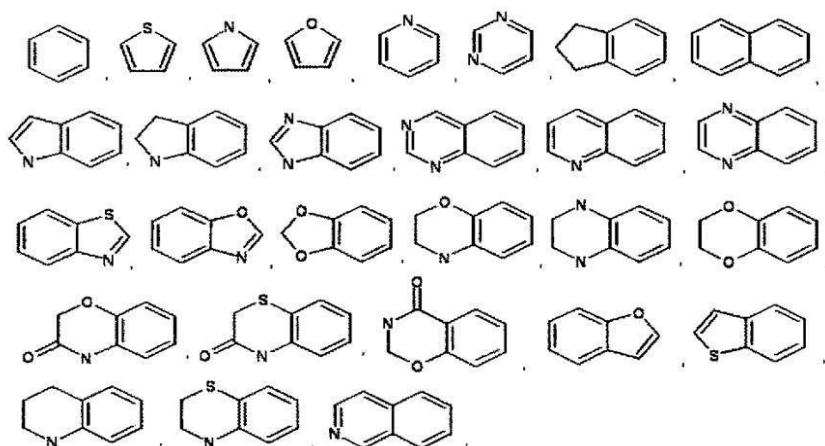
$p = 0 \sim 2$ 、 $n = 0 \sim 4$  であり、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は上記に記載の通りである。

【請求項 2】

環 A が

【化 2】

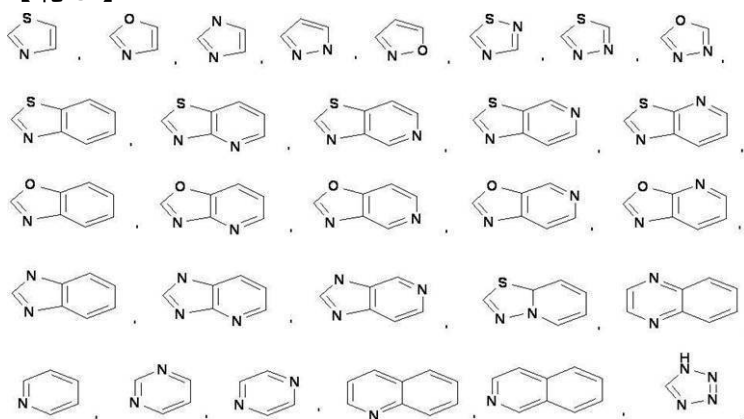


から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその多形体、立体異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

環 B が

【化 3】

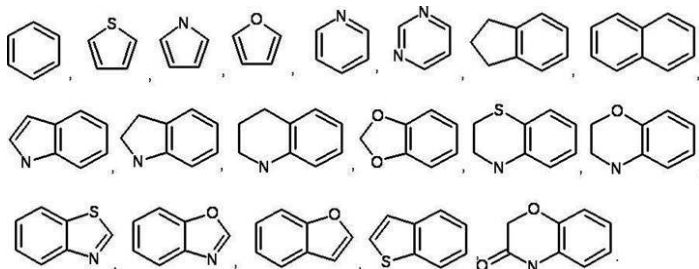


から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその多形体、立体異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

環 A が

## 【化 4】



から選択され、

X が、O、及び  $\text{NR}^6$  から選択され、但し、X は環 A からの別のヘテロ原子に結合しておらず、

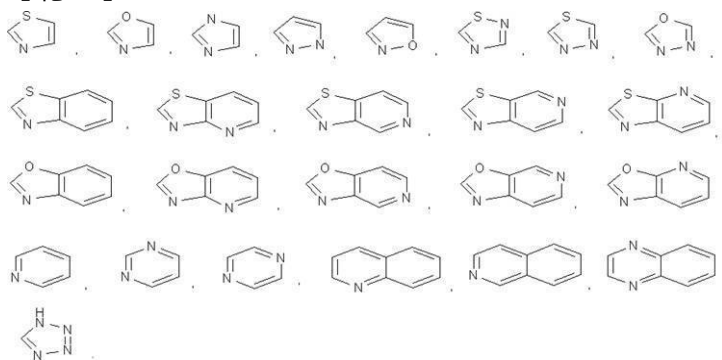
$\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が、フルオロ、直鎖状又は分岐状アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから独立に選択されるか、又は一緒になって  $\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロアルキルを形成しており、これらは、0 ~ 4 個の置換基、例えばハロゲン、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ； $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n(\text{CO})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{NC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_p(\text{N})\text{R}^6$ 、テトラゾール及びテトラゾリルアルキルで置換されており、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$  又は  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

但し、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は水素ではなく、

$\text{R}^3$  は水素であり、

環 B が、

## 【化 5】



から選択され、

ただし環 A が置換若しくは無置換のアリール且つ X が O のとき、環 B はピラゾール、テトラゾール、ピリジン - 4 - イル若しくはピリミジン - 4 - イルではないか、又は環 A が  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ及び  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルコキシから選択される基で置換された若しくは無置換のフェニル且つ X が O、 $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  がメチルのとき、環 B はピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イソチアゾール、チアジアゾール若しくはキノリンではなく、

$\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  が、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、一置換、二置換、三置換ハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$

10

20

30

40

50

、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nN(R^6)C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $C(R^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $C(R^8R^9)_nCO(R^6)$ ；シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアリル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル基から独立に選択され、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 又は $-NR^6R^7$ から選択される1

10

若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、  
 $p = 0 \sim 2$ 、 $n = 0 \sim 4$ であり、

$R^6$ 及び $R^7$ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 又は $-NR^6R^7$ から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

$R^8$ 及び $R^9$ は、水素、フッ素、 $OR^6$ 、アルキル及びペルフルオロアルキルからなる群から独立に選択される、

20

請求項1に記載の化合物、又はその多形体、立体異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項5】

2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - メチル - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

30

2 - メチル - 2 - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - メチル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - メチル - 2 - (4 - フェノキシ - フェノキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - (4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - イルオキシ) - プロピオンアミド；

40

2 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - N - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオンアミド；

N - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオンアミド；

2 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオンアミド；

N - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - プロピオンアミド；

2 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオンアミド；

50

2 - ( ビフェニル - 4 - イルオキシ ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 -  
 - メチル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( インダン - 5 - イルオキシ ) - 2 -  
 - メチル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ )  
 ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ )  
 ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ )  
 - 2 , 2 - ジフルオロ - アセトアミド ;  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 6 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2  
 - イル ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - ( 4 - フェニル - チアゾー  
 ル - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル )  
 ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - ( 4 - トリフルオロメチル  
 - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - N - ( 5 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) シ  
 クロブタンカルボキサミド ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエステル ;  
 { 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( ナフタレン - 1 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - チ  
 アゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルア  
 ミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] -  
 ニコチン酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェノキシ ) - プロピオニルアミ  
 ノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( 3 - ニトロ - フェノキシ ) - プロピオニルアミ  
 ノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] -  
 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸 ;  
 ( 2 - { [ 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロブタンカルボニル ] - アミ  
 ノ } - チアゾール - 4 - イル ) - 酢酸 ;  
 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボン酸、チアゾール -  
 2 - イルアミド ;  
 ( 2 - { [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボニル ] -  
 アミノ } - チアゾール - 4 - イル ) - 酢酸 ;  
 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミ  
 ノ ) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ )  
 - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

10

20

30

40

50

2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - ( 4 - チオフェン - 3 - イル - フェノキシ ) - プロピオンアミド ;

{ 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブチリルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエステル ;

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - ヘキサノ酸チアゾール - 2 - イルアミド ;

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - ブチルアミド ;

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - チオフェン - 3 - イル - ブチルアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - チオフェン - 3 - イル - ブチルアミド ;

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) 2 - メチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - ブチルアミド ;

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブチルアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 6 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - ブチルアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - ブチルアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル ) - ブチルアミド ;

{ 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブチリルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;

2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 - メタンスルホニルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - メチル - 2 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - フェノキシ ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ジエチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - イソプロピルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - [ 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェノキシ ] - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - { 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - N - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ニコチンアミド ;

N - { 5 - クロロ - 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - ブチルアミド ;

10

20

30

40

50

2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ ) - N - { 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニ  
ルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド  
;  
2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニ  
ルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド  
;  
2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - [ 4 - ( チアゾール - 2 -  
イルカルバモイルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - プロピオンアミド ;  
N - { 5 - クロロ - 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾ  
ール - 2 - イル } - 2 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェノキシ ) - プロピオンアミド ;  
N - { 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イ  
ル } - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イ  
ルカルバモイルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - プチルアミド ;  
3 - [ 1 - メチル - 1 - ( チアゾール - 2 - イルカルバモイル ) - エトキシ ] - 安息香酸  
;  
3 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - エトキシ  
] - 安息香酸 ;  
4 - [ 1 - メチル - 1 - ( チアゾール - 2 - イルカルバモイル ) - エトキシ ] - 安息香酸  
;  
4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - エトキシ  
] - 安息香酸 ;  
N - ( 3 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
N - ( 3 - アセチルアミノ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 -  
イルオキシ ) - 2 - メチルプロピオンアミド ;  
2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - N - ( 3 - メタンスルホニルアミノ -  
ピリジン - 2 - イル ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸、チアゾール - 2  
- イルアミド ;  
1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸、( 5 - クロロ -  
チアゾール - 2 - イル ) - アミド ;  
( 5 - クロロ - 2 - { [ 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカル  
ボニル ] - アミノ } - チアゾール - 4 - イル ) - 酢酸 ;  
N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリ  
フルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオンアミド ;  
2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシ - フェ  
ノキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;  
2 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ ) - フェノキシ ] - 2 -  
メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;  
2 - [ 2 - クロロ - 5 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ ) - フェノキシ ] - 2 -  
メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;  
2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) -  
N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;  
2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - ( 5 - トリ  
フルオロメトキシ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - プロピオンアミド ;

10

20

30

40

50



- 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルスルファニル - フェノキシ ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( ビフェニル - 4 - イルオキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ; 10
- N - ベンゾチアゾール - 2 - イル - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ピリミジン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ; 20
- 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;
- N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - シクロプロパンスルホニル - フェニル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ( 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ; 30
- 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 ;
- { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;
- 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 ;
- 6 - [ 2 - ( 4 - シクロプロパンスルホニル - フェニル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 ;
- 2 - メチル - N - ( チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( ベンゾチオフェン - 5 - イルオキシ ) プロピオンアミド ; 40
- 2 - ( ベンゾオキサジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - ( チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;
- N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - [ 2 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エトキシ ) - フェノキシ ] - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - ( ビフェニル - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - ( インダン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオ 50

ンアミド；

2 - メチル - 2 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イルオキシ ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド；

6 - [ 2 - メチル - 2 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸メチルエステル；

{ 2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

{ 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸；

2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - カルボン酸；

2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸；

5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸；

{ 2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

{ 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( ナフタレン - 2 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

{ 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

{ 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸；

{ 2 - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

{ 2 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

2 - { [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボニル ] - アミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸；

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - チオフェン - 2 - イル - ブチルアミド；

{ 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 3 - シクロペンチル - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

3 - { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - プロピオン酸；

{ 2 - [ 2 - ( 4 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸；

2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - [ 4 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミノ ) - フェノキシ ] - プロピオンアミド；

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - { 4 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオンアミド；

2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - フルオロ - フェニル ) - アミド；

6 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - N - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ニコチンアミド；

2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - { 5 - クロロ - 4 - [ (

10

20

30

40

50

4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - チアゾール - 2 - イル} - 2 - メチル - プロピオンアミド;

N - { 4 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - チアゾール - 2 - イル} - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオンアミド;

{ 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - エトキシ] - 3 - フルオロ - フェニル} - 酢酸;

2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - N - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - チアゾール - 2 - イル} - 2 - メチル - プロピオンアミド;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - プロピオンアミド;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - ( 5 - フェニル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル) - プロピオンアミド;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - N - ( 6 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド;

N - ( 4 - クロロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド;

N - ( 6 - クロロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - ( 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - プロピオンアミド;

2 - ( 4 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルスルホニル) フェニル) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル) - プロピオンアミド;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - ピラジン - 2 - イル - プロピオンアミド;

2 - [ 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロペンタノン - 3 - イル) スルホニル - フェニル) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル) ] - プロピオンアミド;

2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオニルアミノ ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸;

6 - [ 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸;

3 - { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル} - プロピオン酸;

3 - { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル} - プロピオン酸;

{ 2 - [ 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸;

{ 2 - [ 2 - ( 4 - シクロペンタンスルホニル - フェニル) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸;

{ 2 - [ 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ( 4 - シクロプロパンスルホニル - フェニル) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸;

{ 2 - [ 2 - ( 4 - シクロヘキサンスルホニル - フェニル) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸;

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (

10

20

30

40

50

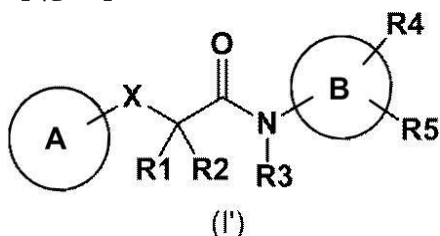
4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) -  
 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ )  
 - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその多形体、立体異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

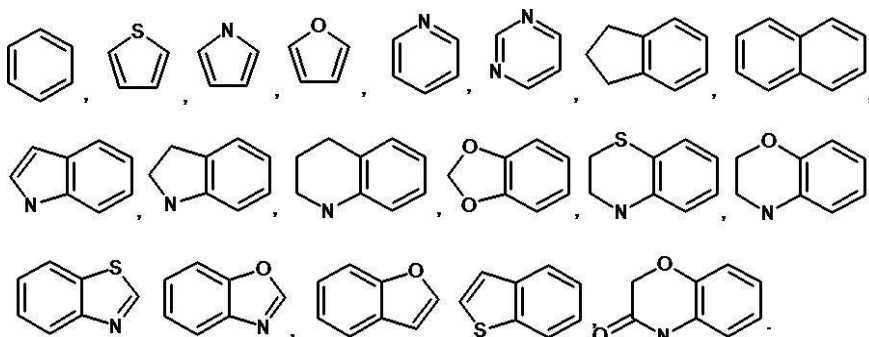
式 ( I ' ) の化合物、

【化 6】



( 式中、  
 環 A は、

【化 7】



からなる群から選択され、

前記環 A は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、モノ、ジ又はペルハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $S(O)_p(NR^6)R^7$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル基からなる群から独立に選択される 0 ~ 4 個の置換基でさらに置換されており、これらは同様の置換基でさらに置換されていてもよく、

$p = 0 \sim 2$ 、 $n = 0 \sim 4$  であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は、水素、並びに同様の置換基でさらに置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、

$R^8$  及び  $R^9$  は、水素、フッ素、 $OR^6$ 、アルキル、ペルフルオロアルキルからなる群から独立に選択され、

X は、O であり

$R^6$  は上記定義の通りであり、

但し、X は環 A からの別のヘテロ原子に結合しておらず、

$R^1$  及び  $R^2$  は、フルオロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル

10

20

30

40

50

、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルからなる群から独立に選択されるか、又は一緒になって3～7員環を形成しており、

$R^1$  及び  $R^2$  は、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ ； $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nNC(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $S(O)_p(N)R^6$ 、テトラゾール及びテトラゾリルアルキルから選択される0～4個の置換基で置換されており、これらはハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6R^7$  から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素ではなく、

$R^3$  は、水素、アルキル及びペルフルオロアルキルから選択され、

環Bは、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、テトラゾール、及びベンゾチアゾールからなる群から選択され、但し、式(I')のアミド窒素は環Bのどのヘテロ原子を介しても結合しておらず、環Aが置換又は無置換のアリールのとき、環Bはテトラゾール、ピリジン-4-イル又はピリミジン-4-イルではなく、

$R^4$  及び  $R^5$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、一置換、二置換若しくは三置換ハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nN(R^6)C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $C(R^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $C(R^8R^9)_nCO(R^6)$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、テトラゾール及びテトラゾリルアルキルからなる群から独立に選択され、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6R^7$  から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

$p = 0 \sim 2$ 、 $n = 0 \sim 4$  であり、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は上記に記載の通りである)

又はその多形体、立体異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む、グルコキナーゼ活性化剤。

【請求項7】

請求項6に記載のグルコキナーゼ活性化剤を含む、高血糖症又は糖尿病、特にII型糖尿病の予防又は治療剤。

【請求項8】

請求項6に記載のグルコキナーゼ活性化剤を含む、前糖尿病性高血糖症又は耐糖能機能障害を示すヒトにおける糖尿病、特にII型糖尿病の予防剤。

【請求項9】

請求項6に記載のグルコキナーゼ活性化剤を含む、糖尿病と肥満の同時治療又は予防剤。

【請求項10】

請求項6に記載のグルコキナーゼ活性化剤を含む、肥満の治療又は予防剤。

【請求項11】

請求項6に記載のグルコキナーゼ活性化剤を含む、脂質異常症の治療又は予防剤。

## 【請求項 1 2】

請求項 6 に記載の グルコキナーゼ活性化剤 を含む治療剤又は予防剤であって、食糧摂取を低減し、食欲を調節し、摂食行動を調節し、G L P - 1 などの腸内分泌物の分泌を高めることにより、高血糖症、I G T、症候群 X、2 型糖尿病、1 型糖尿病、脂質異常症又は高脂質血症、高血圧症を治療し、肥満を治療又は予防する治療剤又は予防剤。

## 【請求項 1 3】

1 若しくは複数の薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に、活性成分として、請求項 6 に記載の少なくとも 1 つの グルコキナーゼ活性化剤 を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

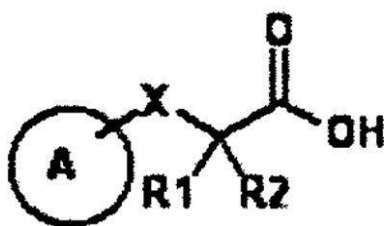
1 又は複数の薬学的に許容される治療上活性な薬剤と共に、活性成分として、請求項 6 に記載の少なくとも 1 つの グルコキナーゼ活性化剤 を含む医薬組成物。

10

## 【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 ( I ) の化合物、又はその多形体、立体異性体、若しくはその溶媒和物の製造方法であって、適切なアミドカップリング試薬の存在下で、式 ( II ) の酸又はその活性化された誘導体

## 【化 8】

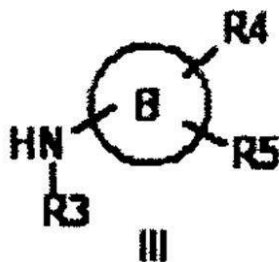


II

20

を、式 ( III ) の化合物又はその活性化された誘導体

## 【化 9】



III

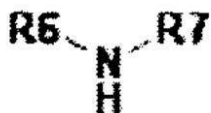
30

と反応させるステップと、

任意選択で加水分解するステップと、式 ( VII ) のアミンと任意選択でさらにカップリングさせて式 ( I ) の化合物

40

【化 1 0】



10

VII

を得るステップと

を含み、

但し、環 A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、環 B、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は上記定義の通りである方法。

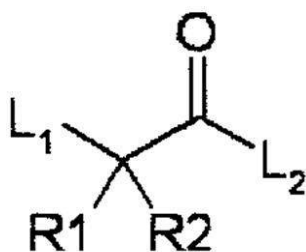
【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、又はその多形体、立体異性体、若しくはその溶媒和物の製造方法であって、

適切な有機酸又は無機塩基及び適切な溶媒の存在下で、次式の置換されたケトン

20

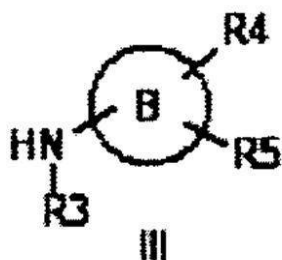
【化 1 1】



30

を式 (III) の化合物又はその活性化された誘導体

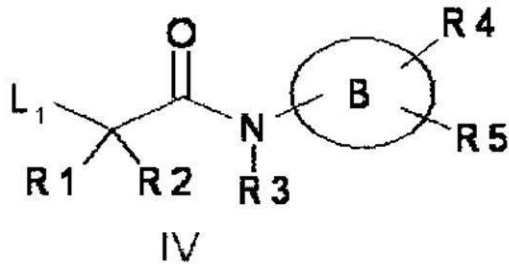
【化 1 2】



40

と反応させて式 (IV) の化合物を得るステップと、

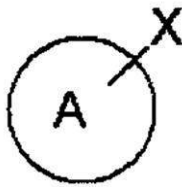
【化 1 3】



10

式 (IV) の化合物を次式の求核試薬

【化 1 4】



20

とさらに反応させるステップと、  
任意選択で加水分解するステップと、式 (VII) のアミンと任意選択でさらにカップリ  
ングさせて式 (I) の化合物

【化 1 5】



30

VII

を得るステップと

を含み、

但し、A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、B、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は上記定  
義の通りであり、L<sub>1</sub> 及び L<sub>2</sub> は、クロロ、プロモ、ヨード、メタンスルホニル及びトリ  
フルオロメタンスルホニルからなる群から選択される適切な脱離基である方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、一連の 2, 2, 2 - 三置換アセトアミド誘導体、その多形体、立体異性体、  
プロドラッグ、溶媒和物、薬学的に許容されるその塩及び製剤に関する。本開示は、グル  
コキナーゼの活性化が有益である、糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群、及び / 又  
は網膜症、腎症、神経障害、虚血性心疾患、動脈硬化症、  
細胞機能障害を含む糖尿病  
関連合併症などの疾患及び / 又は病状の予防、管理、治療、進行の制御又は補助治療に有  
益であり、かつ肥満のための治療薬及び / 又は予防薬として有益である、グルコキナーゼ  
活性化効果を伴う 2, 2, 2 - 三置換アセトアミド誘導体の調製方法にも関する。

50



## 【0002】

本開示はさらに、部分GK活性化因子である化合物を特定する方法に関する。本開示は、哺乳動物の高血糖症、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群などの治療に有用であり、かつ最小の血糖降下可能性(hypoglycemic potential)を有する、上記方法によって特定される部分グルコキナーゼ活性を有する化合物にも関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

真性糖尿病は、単一の疾患又は状態とは異なる、再発性又は持続性の高血糖症(高い血中グルコース濃度)及び他の兆候を特徴とする代謝性障害である。グルコース濃度異常は、循環器疾患、慢性腎不全、網膜損傷、(数種類の)神経損傷、微小血管障害及び肥満を含む重篤な長期的合併症をもたらす恐れがある。

10

## 【0004】

インスリン依存性糖尿病(IDDM, Insulin Dependent Diabetes Mellitus)としても知られている1型糖尿病は、膵臓のランゲルハンス小島のインスリン生成細胞を喪失し、インスリンが欠乏することを特徴とする。従来、大人が発症する(adult-onset)糖尿病、成人発症型(maturity-onset)糖尿病又は非インスリン依存性糖尿病(NIDDM, Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)として知られている2型糖尿病は、肝臓での高いグルコース生成、インスリン分泌の不具合、及びインスリン耐性又は低いインスリン感受性(インスリンに対する組織反応性の不具合)の組合せに起因するものである。

20

## 【0005】

血中グルコース濃度が慢性的に高いと、血管の損傷がもたらされる。糖尿病では、その結果として起こる問題は、「微小血管疾患」(小さい血管への損傷に起因)と「大血管疾患」(動脈への損傷に起因)に分類される。微小血管疾患の例には、糖尿病性網膜症、神経障害及び腎症が含まれ、大血管疾患の例には、冠動脈疾患、脳梗塞、末梢血管疾患及び糖尿病性筋壊死が含まれる。

## 【0006】

網膜における弱くなった血管の増加、並びに黄斑浮腫(黄斑の腫れ)を特徴とする糖尿病性網膜症は重篤な視覚喪失又は失明をもたらす恐れがある。網膜損傷(細小血管障害からの)は、米国における非高齢者の中での失明の最も一般的な原因をなしている。糖尿病性神経障害は下肢における神経機能障害を特徴とする。血管損傷と相まると、糖尿病性神経障害は糖尿病足をもたらす恐れがある。他の形態の糖尿病性神経障害は単発神経炎又は自律神経障害としておこる可能性がある。糖尿病性腎症は腎臓の損傷を特徴とし、これは、慢性腎不全をもたらし、いずれは透析が必要となる恐れがある。真性糖尿病は、世界的な成人腎機能障害の最も一般的な原因である。高い血糖の食事(即ち、食後に高い血糖値をもたらす食べ物からなる食事)は、肥満の進行に影響を及ぼす原因因子の1つであることが知られている。

30

## 【0007】

ヘキソキナーゼIV又はDとしても知られているグルコキナーゼ(GK, glucokinase)は、脊椎動物の組織におけるグルコースのグルコース6-リン酸(G6P, glucose 6-phosphate)への転換である解糖の第1段階の触媒作用をする、ヘキソキナーゼと称される4つのグルコースリン酸化酵素のうちの1つである。GKは、膵臓及び肝臓において異なる機能、即ち、(a)インスリンを生成する膵臓の細胞における分子グルコースセンサーとして、及び(b)高血糖症の際の肝臓におけるグリコーゲンの形でのグルコースの貯蔵、及びグルコースの摂取を開始させる高機能の酵素ステップとして二元的役割で機能する。したがって、GKは、肝臓におけるグルコースのリン酸化反応、及び膵臓におけるインスリン分泌の調節によって、グルコースホメオスタシスにおける中心的役割を果たす(Postic, C. et al (1999) J. Biol. Chem. 274: 305-315)。GKはまた、胃腸管の他の神経内分泌細胞、及び視床下部の特異的細胞を含む様々な脳細胞におけるセンサーとしても機能する(Jetton, T. A. et al (1994) J Biol. Chem. 269: 3641-3654)。

40

50

## 【0008】

ヒト血漿におけるグルコースの生理学的濃度は絶食条件下で約5.5 mMであり、摂取状態で約12 mMである。この濃度は、主要細胞型においてグルコースを感知し、代謝フラックスを制御するGKの活性に依存し、かつそれによって維持される。GK活性がその最大速度即ち $V_{max}$ の半分であるグルコース濃度を $S_{0.5}$ と定義する。グルコースについてのGKの $S_{0.5}$ は約8 mMで生理学的グルコース濃度範囲の中ほどに位置しており、これは、この酵素が、グルコースホメオスタシスのための極めて重要な分子グルコースセンサーとして働くことを可能にしている。GKの限られた組織分布と独特の動態学的特性は、膵臓の $\beta$ -細胞インスリン分泌及び肝臓のグルコース利用において非常に重要な役割をそれが果たせるようにしている。GKは、以下の点、即ち、グルコースに関してのその独特のS字型動態、生理学的グルコース濃度範囲内にある高い $S_{0.5}$ （他の3つの哺乳動物ヘキソキナーゼは0.5 mM未満の $S_{0.5}$ 値を有する）、G6Pによる産生物阻害の欠如、及び血漿グルコース濃度の変化にすぐ反応する考えられる細胞型におけるその組織分布において、哺乳動物のヘキソキナーゼファミリーの他のメンバーと異なっている。

10

## 【0009】

肝臓におけるGKの制御と膵臓におけるそれとの間に組織特異的な差が観察されている。肝臓では、GKは、グルコキナーゼ調節タンパク質（GKRP, glucokinase regulatory protein）によってアロステリック的に阻害され、その結果、細胞核におけるその隔離（sequestration）とそれによるタンパク質分解からの保護がもたらされる。この阻害は、高濃度のグルコースによって、またフルクトース1-リン酸によって逆転され、フルクトース6-リン酸によって促進される。膵臓の $\beta$ -細胞では、GK発現は構成的であると考えられている。GKは、それが摂食行動に影響を及ぼすことができる視床下部や、それがグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1, glucagon-like peptide-1）などの腸内分泌物の分泌に寄与できる腸においても発現されることが知られている。

20

## 【0010】

分子グルコースセンサーとしてのGKの役割を考えると、GK変異がグルコースホメオスタシスに対して著しい影響力を有することは驚くにはあたらない。ヒトにおいて確認されている約2000のGK変異体は、グルコース媒介インスリン分泌障害及び若年2型の成人発症型糖尿病（MODY-2, maturity-onset diabetes of the young type 2）をもたらす。これらの変異体のいくつかは肝臓のグリコーゲンの蓄積の減少をもたらし、ほかのいくつかは、酵素の安定性を低下させることによって、又はその $V_{max}$ を低下させることによってGK活性を低下させる。GKの活性化をもたらす変異体は幼児の持続性高インスリン低血糖症（PHHI, persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy）の発症と関係していると見なされている。酵素の基質結合部位とは異なる領域での単一点変異体（例えば、V62M、D158A、Y214A、V455M及びF456V）はGK活性の調節をもたらす（Glaser, B. et al (1998) N. Engl. J. Med. 338: 226-230; Gloyn, A. L. (2003) Hum. Mutat. 22: 353-362; Gloyn, A. L. et al (2003) Diabetes 52: 2433-2440）。これらの観察では、アロステリック調節によってGK活性を調節できるということが強調されている。

30

40

## 【0011】

マウスでのGKのホモ接合体ノックアウト（Homozygous knock out）は重篤な糖尿病及び死をもたらす、ヘテロ接合体崩壊（heterozygous disruption）は軽症の糖尿病性表現型、肝臓グルコース摂取の低下、及びグルコースに応答したインスリンの分泌障害をもたらす。逆に、脂肪誘発性の糖尿病性マウス並びに非糖尿病性マウスにおけるGKの過剰発現は耐糖能の改善をもたらす。肝臓においてGKを過剰発現するトランスジェニックマウスは空腹時GK活性の若干（20%）の増加を示し、これは、より低い空腹時血漿グルコース及びインスリン、改善された耐糖能と相関している（Hariharan, N. et al (1997) Diabetes 46: 11-16）。

## 【0012】

50

G Kの酵素特性は、その速度（即ち、グルコースをG 6 Pに転換させる速度）、及びグルコースについてのその $S_{0.5}$ （即ち、G Kが、グルコースをその最大速度の半分でG 6 Pに転換させる見掛けのグルコース濃度）の関連で説明することができる。グルコースについてのヒトG Kの $S_{0.5}$ は、酵素ベースのアッセイで約8 mMである。G K Aは、グルコースについてのG Kの $S_{0.5}$ を減少させるか、又はその $V_{max}$ を増大させるか、或いはその両方の組合せによって、G KによるグルコースのG 6 Pへの転換の増大を誘発し、潜在的に血中グルコース濃度を低血糖濃度に低下させることができる。

#### 【0013】

いくつかの特許出願及び出版物には、G Kの活性をアロステリックに調節する小分子グルコキナーゼ活性化因子（G K A, glucokinase activators）の発見が記載されている（Kamata, K. et al (2004) Structure 12: 429-438；国際特許出願第2003/055482 A 1号パンフレット；同第2005/123132 A 2号パンフレット；同第2004/002481 A 2号パンフレット；米国特許第6486184 B 2号明細書；国際特許出願第2006/040528 A 1号パンフレット；Fyfe, M. C. T. (2007) Diabetologia, 50: 1277-1287；McKerrecher, D. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 2103-2106；Efanov, A. M. et al (2005) Endocrinology 146: 3696-3701；Printz, R. L. and Granner, D. K. (2005) Endocrinology 146: 3693-3695；Brocklehurst, K. J. et al (2004) Diabetes, 53: 535-541；Grimsby, J. et al (2003) Science 301: 370-373）。これらのG K Aは、グルコースについてのその $S_{0.5}$ を低下させることによって、また場合によっては $V_{max}$ を増大させることによって、G K活性を増大させる。しかし、これらの化合物の多くについては、動物研究において低血糖症が報告されている。これは、過剰なG K活性化の結果の可能性がある。例えば、Ro-28-1675のようなG K活性化因子は、動物での効能モデルにおいて低血糖症を引き起こす（Kamata, K. et al (2004) Structure 12: 429-438）。同様の血糖降下の可能性は、高用量での、別のG K活性化因子、P S N G K 1において見られる（Fyfe, M. C. T. (2007) Diabetologia, 50: 1277-1287）。

#### 【0014】

肝選択的グルコキナーゼ活性化によって血糖降下の可能性を最小化させる考え方は、国際特許出願第2005/123123号パンフレットにおいて言及されている。この考え方は、脾臓にはない、肝臓中のグルコキナーゼ調節タンパク質（G K R P）の組織特異的役割に拠っている。国際特許出願第2004/002481号パンフレットでは、一連の小分子グルコキナーゼ活性化因子も、グルコキナーゼの肝選択的活性化因子として記載されている。これらの分子はより低い血糖降下の可能性を有することになる。しかし、この出願には、この仮定を支持するような生物学的データは記載されていない。

#### 【0015】

本開示は、グルコキナーゼ活性化因子を特徴とする新規な部類の化合物、及び高血糖症、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群などの予防又は治療処置のための医薬品としてのその使用可能性を提供する。

#### 【0016】

本開示は、部分G K活性化因子である化合物を特定する方法も提供する。前記方法を用いて特定されるそうした部分G K活性化因子は、哺乳動物における高血糖症、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群などの治療に有用であり、かつ最小の血糖降下可能性を有する。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0017】

【特許文献1】国際特許出願第2003/055482 A 1号パンフレット

【特許文献2】国際特許出願第2005/123132 A 2号パンフレット

【特許文献3】国際特許出願第2004/002481 A 2号パンフレット

【特許文献4】米国特許第6486184 B 2号明細書

【特許文献 5】国際特許出願第 2 0 0 6 / 0 4 0 5 2 8 A 1 号パンフレット

【特許文献 6】国際特許出願第 2 0 0 5 / 1 2 3 1 2 3 号パンフレット

【特許文献 7】国際特許出願第 2 0 0 4 / 0 0 2 4 8 1 号パンフレット

【非特許文献】

【 0 0 1 8 】

【非特許文献 1】Postic, C. et al (1999) J. Biol. Chem. 274: 305-315

【非特許文献 2】Jetton, T. A. et al (1994) J Biol. Chem. 269: 3641-3654)。

【非特許文献 3】Glaser, B. et al (1998) N. Engl. J. Med. 338: 226-230

【非特許文献 4】Gloyn, A. L. (2003) Hum. Mutat. 22: 353-362

【非特許文献 5】Gloyn, A. L. et al (2003) Diabetes 52: 2433-2440

10

【非特許文献 6】Hariharan, N. et al (1997) Diabetes 46: 11-16

【非特許文献 7】Kamata, K. et al (2004) Structure 12: 429-438

【非特許文献 8】Fyfe, M. C. T. (2007) Diabetologia, 50: 1277-1287

【非特許文献 9】McKerrecher, D. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 2103-21

06

【非特許文献 1 0】Efanov, A. M. et al (2005) Endocrinology 146: 3696-3701

【非特許文献 1 1】Printz, R. L. and Granner, D. K. (2005) Endocrinology 146: 3693-3695

【非特許文献 1 2】Brocklehurst, K. J. et al (2004) Diabetes, 53: 535-541

【非特許文献 1 3】Grimsby, J. et al (2003) Science 301: 370-373

20

【発明の概要】

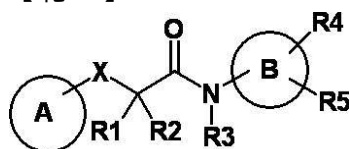
【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 9 】

本開示は、グルコキナーゼ活性化因子 (GKA) としての式 (I) の一連の 2, 2, 2 - 三置換アセトアミド誘導体、

【 0 0 2 0 】

【化 1】



(I)

30

【 0 0 2 1 】

(式中、

環 A は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルからなる群から選択され、前記群は部分的か又は完全に飽和されていてよく、環 A は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、モノ、ジ又はペルハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>(CO)OR<sup>6</sup>、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルなどからなる群から独立に選択される 0 ~ 4 個の置換基でさらに置換されており、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、-COOR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>又は-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

40

p = 0 ~ 2、n = 0 ~ 4 であり、

R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアル

50

キル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 又は $-NR^6R^7R^8R^8$ から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

$R^9$ は、水素、フッ素、 $OR^6$ 、アルキル及びペルフルオロアルキルからなる群から独立に選択され、

Xは、O、 $NR^6$ 及び $S(O)_p$ からなる群から選択され、

$R^6$ は本明細書に記載の通りであり、

$p = 0 \sim 2$ であり、

但し、それは、環Aからの別のヘテロ原子へ結合してはならず、

$R^1$ 及び $R^2$ は、フルオロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルからなる群から独立に選択されるか、又は一緒になって3～7員環を形成しており、 $R^1$ 及び $R^2$ は、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ ； $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nNC(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $S(O)_p(N)R^6$ 、テトラゾール、テトラゾリルアルキルなどの0～4個の置換基で置換されており、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 又は $-NR^6R^7R^8$ から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されており、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素ではなく、

$p$ は0～2、 $n = 0 \sim 4$ であってよく、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は本明細書に記載の通りであり、

$R^3$ は、水素、アルキル及びペルフルオロアルキルからなる群から選択され、

環Bは、環中に少なくとも1つの窒素を含む、置換されていてもよい4～10員の単環式又は二環式部分であり、但し、式(I)のアミド窒素は環Bのどのヘテロ原子を介しても結合してならず、

$R^4$ 及び $R^5$ は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリーラル(arylalyl)、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、テトラゾール、テトラゾリルアルキル、一置換、二置換若しくは三置換ハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nN(R^6)C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $C(R^8R^9)_nNR^6R^7$ 及び $C(R^8R^9)_nCO(R^6)$ からなる群から独立に選択され、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 又は $-NR^6R^7R^8$ から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

$n = 0 \sim 4$ であり、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は本明細書に記載の通りである)

その多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供

10

20

30

40

50

する。

【0022】

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> に加えて、環 B は、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、-COOR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup> 又は -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0023】

本開示は、式 (I) の 2, 2, 2 - 三置換アセトアミド誘導体の調製方法にも関する。

【0024】

これらの GKA は、グルコキナーゼの活性化が有益である、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群、及び / 又は網膜症、腎症、神経障害、虚血性心疾患、動脈硬化症、細胞機能障害を含む糖尿病関連合併症などの疾患及び / 又は病状の予防、管理、治療、進行の制御又は補助治療に有益であり、かつ肥満のための治療薬及び / 又は予防薬として有益である。

【0025】

本開示は、最小の血糖降下可能性を有する高血糖症を治療するための部分グルコキナーゼ (GK) 活性を提供できる化合物を特定する方法も提供する。望ましい化合物は、用量依存的な形でグルコキナーゼ活性化を有するが、閾値グルコース濃度以下ではグルコキナーゼ活性化にそれほど影響を及ぼさない。

【0026】

本開示は、飽和 GKA 濃度で、グルコースについて 20% ~ 90% の GK の S<sub>0.5</sub> のシフトをもたらすアロステリック GKA による GK の最適活性化によって、血糖降下の可能性を最小化する方法も提供する。飽和濃度でのそうした最適 GKA の最大効果は、グルコースについての GK の S<sub>0.5</sub> を低血糖症には至らないレベルまで低下させることになる。即ち、そうした飽和濃度での最適 GKA は、高血糖レベルで投与された場合、GK 活性化を確実にするが、正常血糖レベルではごくわずかな GK 活性化しか示されないか、又は GK 活性化を全く示さない。

【0027】

本発明の対象の上記及び他の特徴、態様及び利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲を参照すればより理解されよう。考え方の選択を簡単な形で導入するために、この本発明の概要を提供する。この本発明の概要は、特許請求する本発明の対象の主な特徴又は本質的な特徴を特定しようとするものではなく、かつ特許請求する本発明の対象の範囲を限定するために用いようとするものでもない。

【0028】

定義

本明細書及び本開示を通して示す構造式では、以下の用語は、別段の言及のない限り、以下に示した意味を有する。

【0029】

本明細書で用いる「置換されていてもよい (optionally substituted)」という用語は、当該の基が、1 若しくは複数の指定された置換基で置換されているか又は置換されていないことを意味する。当該の基が 2 つ以上の置換基で置換されている場合、その置換基は同一であっても異なってもよい。

【0030】

「単環式又は二環式部分」という用語は、S、N、O から独立に選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を含む芳香族若しくは非芳香族の飽和又は不飽和 3 ~ 18 員環系であってよい炭素環、アリール、複素環又はヘテロアリールを指し、前記環は同様の置換基で置換されていてもよい。

【0031】

「アリール」という用語は、単独で、又は任意の他の用語と組み合わせて、それぞれが

10

20

30

40

50

ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルバモイル、アミノカルボニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、シアノ、カルバモイル、アルコキシカルバモイル、メチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アリーロキシ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ケト、ニトロ、 $\text{SO}_2$ アルキルなどから独立に選択される1個若しくは複数、好ましくは1～3個の置換基を担持しているフェニル、ピフェニル、ナフチル又はアントリルなどの炭素-環原子を含む単環式或いは多環式芳香族環系を指す。好ましいアリールはフェニル及びナフチルである。

【0032】

「ヘテロアリール」は、単独で、又は任意の他の用語と組み合わせて、O、S及びNから独立に選択される1個若しくは複数、好ましくは1～4個、より好ましくは1～3個、さらにより好ましくは1～2個のヘテロ原子を含む8～10個の原子を有し、かつ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキル、アリール又はヘテロアリール基、アミジノで置換若しくは二置換されていてもよいアミノ、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリル基で置換されていてもよい尿素、アルキル、アリール又はヘテロアリール基でN-置換-若しくはN、N-二置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ又は同様のものなどの1～3個の基又は置換基で置換されていてもよい5個若しくは6個の環原子を含む単環式芳香族環構造、又は二環式芳香族基を指す。「ヘテロアリール」は、スルフィニル、スルホニル及び第3環窒素のN-オキシドなどの酸化されたS又はNも含むものとする。炭素原子又はヘテロ原子は、ヘテロアリール環構造の結合点であり、それによって安定した芳香族環が保持される。ヘテロアリール基の例は、アゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベニソキサゾリル (benisoxazolyl)、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、シンノリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリルなどである。置換ヘテロアリールは、利用できる炭素原子又はヘテロ原子で結合して安定した化合物を形成する置換基を含む。「ヘテロアリール」は、ヘテロアリールが別の非芳香族アリール、シクリル又はヘテロシクリル環と結合している化合物も包含するものとする。非限定的な例には、クロマニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、イソクロマニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、1,3-ジオキサラニル、ベンゾフリルなどが含まれる。

【0033】

本明細書で用いる「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、飽和されているか又は飽和されておらず、かつ、炭素原子と、N、O及びSからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子からなる、安定した4～7員の単環式又は安定した8～11員の二環式複素環非芳香族環を指す。複素環は、安定した構造の形成をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子と結合している。非限定的な例には、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、モルホリニル、2-オキサピペラジニル、2-オキサピペリジニル、2-オキサピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリニル、チアゾリジン、イソオキサゾリン、オキサゾリジン及びジヒドロピリジルが含まれる。

## 【 0 0 3 4 】

「アルキル」は、同様の置換基でさらに置換されている 1 ~ 1 0 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖を指す。アルキル基の例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチルなどが含まれる。

## 【 0 0 3 5 】

「シクロアルキル」は、1 又は複数の同様の置換基でさらに置換されている 3 ~ 1 5 個の炭素原子を含む環状又は多環式アルキル基を指す。シクロアルキル基の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ビシクロ [ 4 . 4 . 0 ] デカン、アダマンタニルなどが含まれる。「シクロアルキル」は、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル、インダニルなどのアリアル基と結合した環状アルキル基も包含するものとする。

10

## 【 0 0 3 6 】

「アルケニル」は、単独で又は組み合わせて、好ましくは 2 ~ 1 0 個の炭素原子を含み、かつ 1 ~ 5 個の二重結合、好ましくは 1 個の二重結合を有する直鎖状、分岐状の単環式若しくは多環式不飽和炭化水素を指す。アルケニル基の例には、これらに限定されないが、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、二環式 [ 2 . 2 . 1 ] ヘプテンなどが含まれる。

## 【 0 0 3 7 】

「アルキニル」は、単独で、又は任意の他の用語と組み合わせて、2 ~ 1 0 個の炭素原子を含み、1 ~ 3 個の炭素と炭素の三重結合、少なくとも 1 個の炭素と炭素の三重結合を含む直鎖状又は分岐状炭化水素を意味する。アルキニル基の例には、これらに限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニルなどが含まれる。

20

## 【 0 0 3 8 】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で、又は他の任意の用語と組み合わせて、クロロ ( C l )、フルオロ ( F )、ブロモ ( B r ) 及びヨード ( I ) などのハロゲンを意味する。

## 【 0 0 3 9 】

一般的な置換又は置換基は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$  及び  $-NR^6R^7$  などの基を指定する。

## 【 0 0 4 0 】

本発明の対象の上記及び他の特徴、態様及び利点は、以下の詳細な説明、添付の特許請求の範囲及び図面を参照すればよりよく理解されよう。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 4 1 】

【図 1】種々のグルコース濃度での R o - 2 8 - 1 6 7 5 による用量依存的なグルコキナーゼ活性化を示す図である。グルコキナーゼの活性 ( N A D H 吸光度の経時的増大として表される ) は、異なる濃度の R o - 2 8 - 1 6 7 5 の存在下、異なるグルコース濃度で示されている。アッセイは、本発明の実施形態の説明における「酵素ベースのアッセイにおけるグルコキナーゼ活性の測定」において説明するようにして実施した。

【図 2 A】 $S_{0.5}$  に対する R o - 2 8 - 1 6 7 5 の用量依存効果を示す図である。R o - 2 8 - 1 6 7 5 の各濃度での、グルコースについてのグルコキナーゼの  $S_{0.5}$  を、ミカエリス・メンテン式 ( Michaelis-Menten equation )、 $V = V_{max} [ S ]^n / ( S_{0.5}^n + [ S ]^n )$  の修正版により計算した。上記式中、 $[ S ]$  はグルコース濃度であり、 $n$  は H i l l 係数 ( 1 . 7 を、グルコースに対するグルコキナーゼの S 字型動態とみなす ) である。 $S_{0.5}$  を、R o - 2 8 - 1 6 7 5 濃度の対数に対してプロットする。

40

【図 2 B】 $S_{0.5}$  % に対する R o - 2 8 - 1 6 7 5 の用量依存効果を示す図である。グルコースについてのグルコキナーゼの  $S_{0.5}$  の変化率 (  $S_{0.5}$  ) を、R o - 2 8 - 1 6 7 5 の各濃度で、媒体対照における  $S_{0.5}$  から  $S_{0.5}$  を引いて計算する。次いで、 $S_{0.5}$  をパーセントスケールに正規化する。媒体対照における  $S_{0.5}$  を 0 % に設定し、0 m M グルコースを 1 0 0 % に設定する。次いで  $S_{0.5}$  % を R o - 2 8 - 1

50



675濃度の対数に対してプロットする。データのS字型当てはめにより、 $S_{0.5}$ における変化率%の $EC_{50}$ が得られる。

【図3】種々のグルコース濃度での実施例A11による用量依存的なグルコキナーゼ活性化を示す図である。グルコキナーゼの活性(NADH吸光度の経時的増大として表される)を、異なる濃度の実施例A11の存在下、異なるグルコース濃度で示す。

【図4】種々のグルコース濃度での実施例O15による用量依存的なグルコキナーゼ活性化を示す図である。グルコキナーゼの活性(NADH吸光度の経時的増大として表される)を、異なる濃度の実施例O15の存在下、異なるグルコース濃度で示す。

【図5】種々のグルコース濃度での実施例J1による用量依存的なグルコキナーゼ活性化を示す図である。グルコキナーゼの活性(NADH吸光度の経時的増大として表される)を、異なる濃度の実施例J1の存在下、異なるグルコース濃度で示す。

10

【図6】グルコースについてのグルコキナーゼの $S_{0.5}$ %に対する実施例A11、O15及びJ1の用量依存効果をRo-28-1675と直接比較して示す図である。実施例A11、O15及びJ1の存在下でのグルコースについてのグルコキナーゼの $S_{0.5}$ の変化率( $S_{0.5}$ )を、各実施例の各濃度で、媒体対照における $S_{0.5}$ から $S_{0.5}$ を引いて計算する。次いで、 $S_{0.5}$ をパーセントスケールに正規化する。媒体対照における $S_{0.5}$ を0%に設定し、0mMグルコースを100%に設定する。次いで $S_{0.5}$ %を各実施例の濃度の対数に対してプロットする。比較のため、Ro-28-1675の存在下での $S_{0.5}$ %も示す。

【発明を実施するための形態】

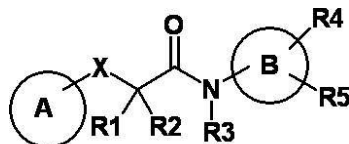
20

【0042】

本開示は、グルコキナーゼ活性化因子として有用な式(I)の2,2,2-三置換アセトアミド誘導体、

【0043】

【化2】



(I)

30

【0044】

(式中、

環Aは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルからなる群から選択され、前記群は部分的か又は完全に飽和されていてもよく、

前記環Aは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、モノ、ジ又はペルハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $-S(O)_p(NR^6)R^7$ 、シクロアルキル、シクロルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル基などからなる群から独立に選択される0~4個の置換基でさらに置換されており、これらはハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 又は $-NR^6R^7R^8$ から選択される1若しくは複数の置換基でさらに置換されており、 $p=0\sim 2$ 、 $n=0\sim 4$ であり、

40

$R^6$ 及び $R^7$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、これ

50

らは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6R^7R^8$  から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されており、

$R^9$  は、水素、フッ素、 $OR^6$ 、アルキル、ペルフルオロアルキルからなる群から独立に選択され、

X は、O、 $NR^6$  及び  $S(O)_p$  からなる群から選択され、

$R^6$  は上記定義の通りであり、

$p = 0 \sim 2$  であり、

但し、X は環 A からの別のヘテロ原子に結合しておらず、

$R^1$  及び  $R^2$  は、フルオロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルからなる群から独立に選択されるか、又は一緒になって 3 ~ 7 員環を形成しており、

$R^1$  及び  $R^2$  は、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ ； $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nNC(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 $S(O)_p(N)R^6$ 、テトラゾール及びテトラゾリルアルキルから選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換されており、これらはハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6R^7$  から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素ではなく、

$R^3$  は、水素、アルキル及びペルフルオロアルキルから選択され、

環 B は、環中に少なくとも 1 つの窒素を含む、置換されていてもよい 4 ~ 10 員の単環式若しくは二環式部分から選択され、但し、式 (I) のアミド窒素は環 B のどのヘテロ原子を介しても結合しておらず、

$R^4$  及び  $R^5$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、一置換、二置換若しくは三置換ハロアルキル、ニトリル、ニトロ、オキソ、 $-NR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nN(R^6)C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $C(R^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $C(R^8R^9)_nCO(R^6)$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリーラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、テトラゾール及びテトラゾリルアルキルからなる群から独立に選択され、これらは、ハロ、直鎖状若しくは分岐状のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホニル、オキソ、ニトロ、シアノ、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$  又は  $-NR^6R^7$  から選択される 1 若しくは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

$p = 0 \sim 2$ 、 $n = 0 \sim 4$  であり、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は上記に記載の通りである)

その多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

#### 【0045】

本開示は、式 (I) の化合物又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若

10

20

30

40

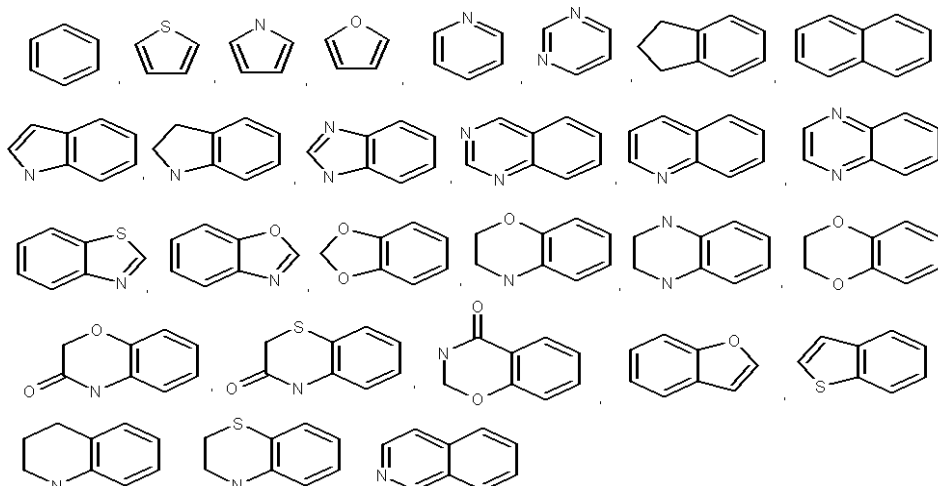
50

しくは薬学的に許容されるその塩にも関する。

但し、環 A は、

【 0 0 4 6 】

【 化 3 】



10

【 0 0 4 7 】

から選択される。

【 0 0 4 8 】

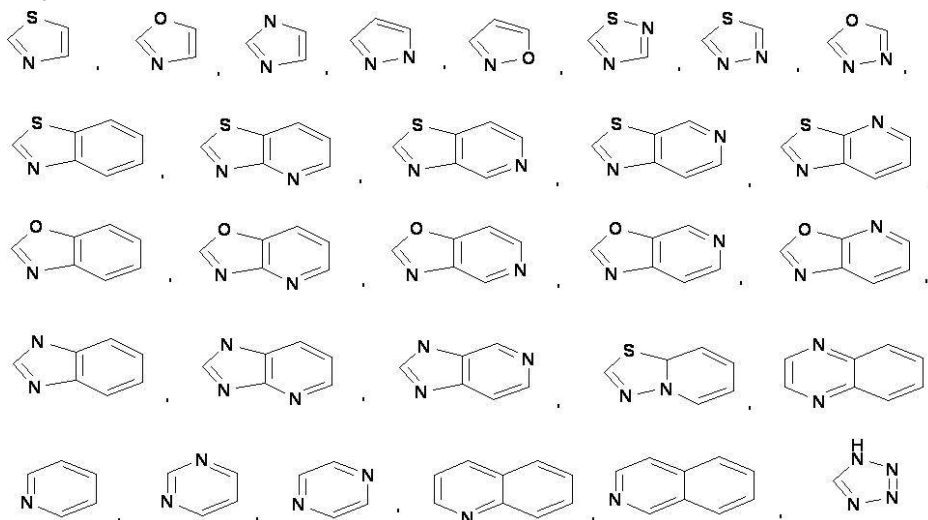
20

本開示の別の実施形態は、式 ( I ) の化合物又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

但し、環 B は、

【 0 0 4 9 】

【 化 4 】



30

【 0 0 5 0 】

から選択される。

【 0 0 5 1 】

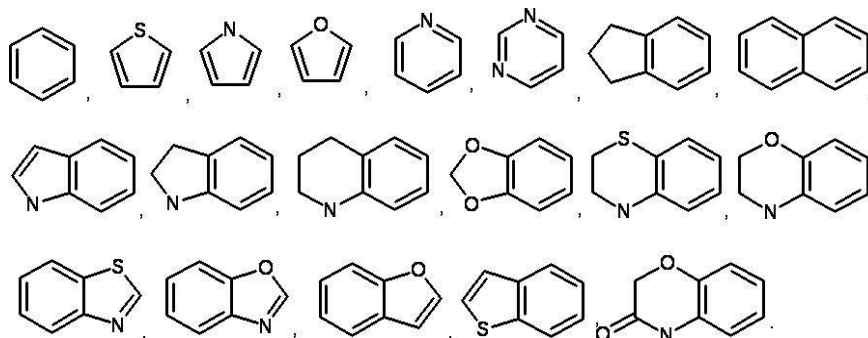
40

本開示のさらに別の実施形態は、式 ( I ) の化合物又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩である。

但し、好ましい環 A は、

【 0 0 5 2 】

## 【化5】



10

## 【0053】

から選択される。

## 【0054】

本開示は、式(I)で表わされる化合物、又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩の調製方法にも関する。

## 【0055】

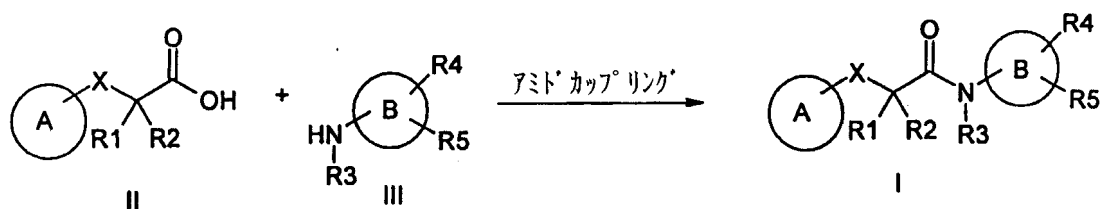
式(I)の化合物は、以下のスキーム1～2に概要を示したようにして調製することができる。

スキーム1：

## 【0056】

20

## 【化6】



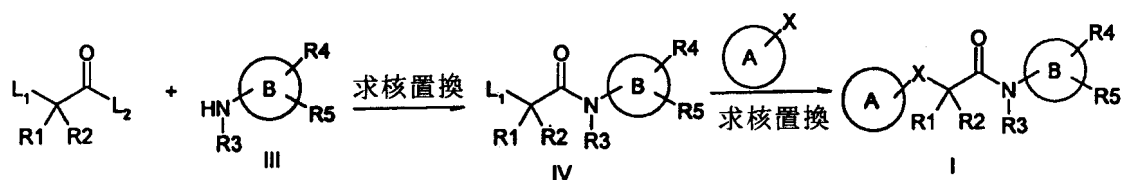
## 【0057】

スキーム2：

30

## 【0058】

## 【化7】



## 【0059】

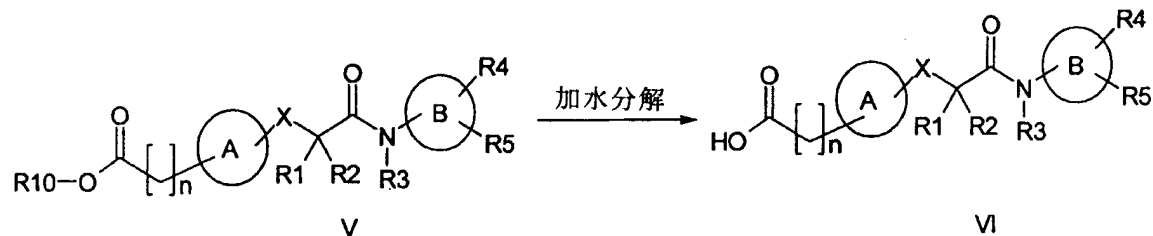
式Iの環Aが $-[\text{CH}_2]_n-\text{CO}_2\text{H}$ 基で置換されている場合、概略合成はスキーム3のようにすることができる。

40

スキーム3：

## 【0060】

## 【化 8】



## 【0061】

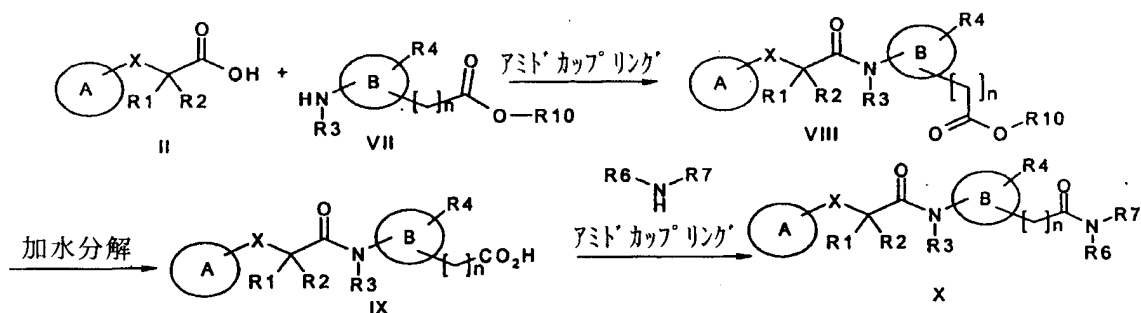
10

式 I の環 B の  $R^4$  又は  $R^5$  が  $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$  である場合、合成はスキーム 4 のようにすることができる。

スキーム 4 :

## 【0062】

## 【化 9】



20

## 【0063】

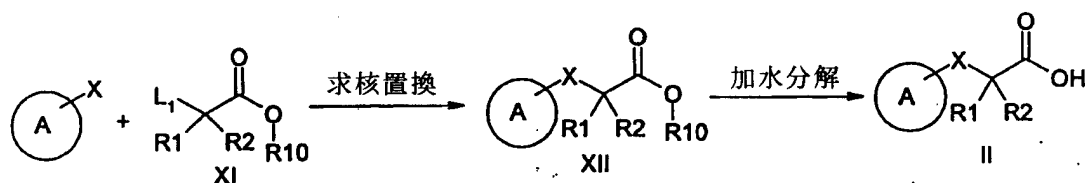
式 II で包含される中間体は、以下のスキーム 5 ~ 7 に概要を示したようにして調製することができる。

スキーム 5 : 式 II の化合物の合成のための概略経路

## 【0064】

30

## 【化 10】



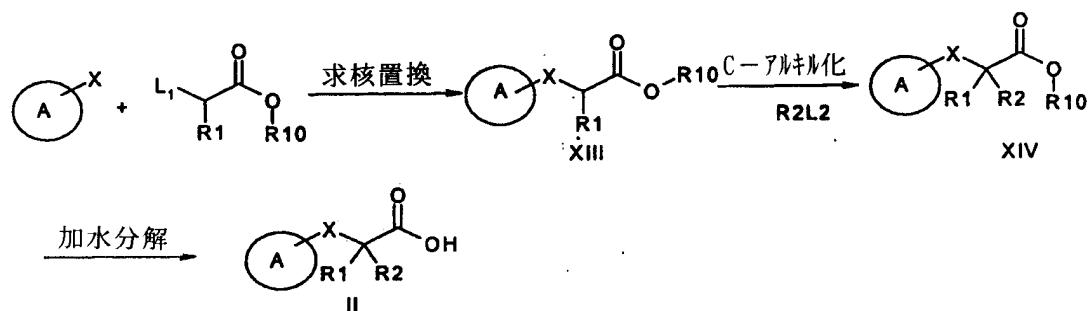
## 【0065】

スキーム 6

## 【0066】

40

## 【化 1 1】



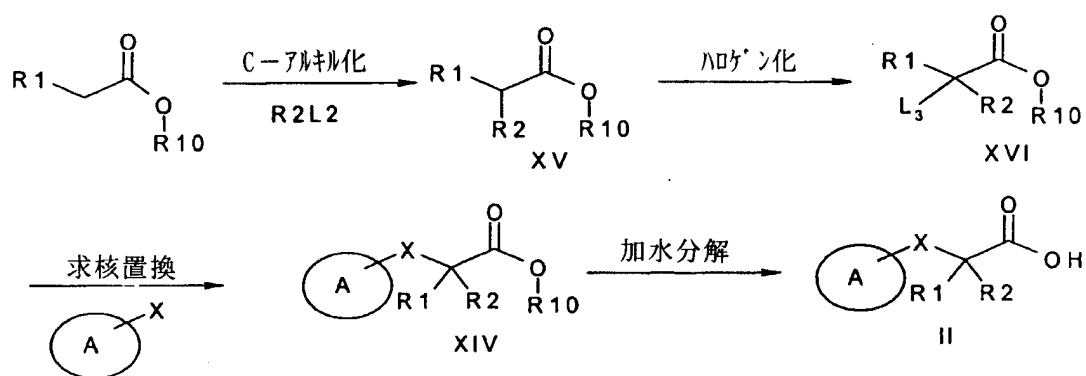
10

## 【 0 0 6 7】

スキーム 7

## 【 0 0 6 8】

## 【化 1 2】



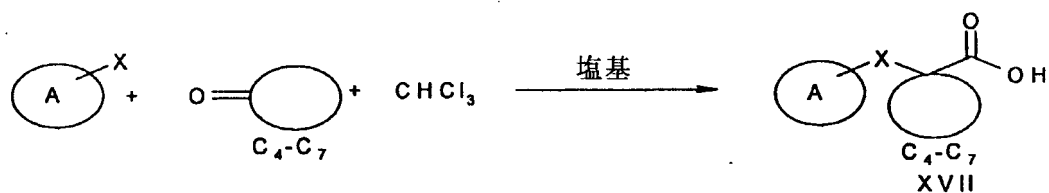
20

## 【 0 0 6 9】

スキーム 8:  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって  $C_4 - C_7$  シクロアルキル環を形成する、式 II の化合物の合成のための概略経路

## 【 0 0 7 0】

## 【化 1 3】



30

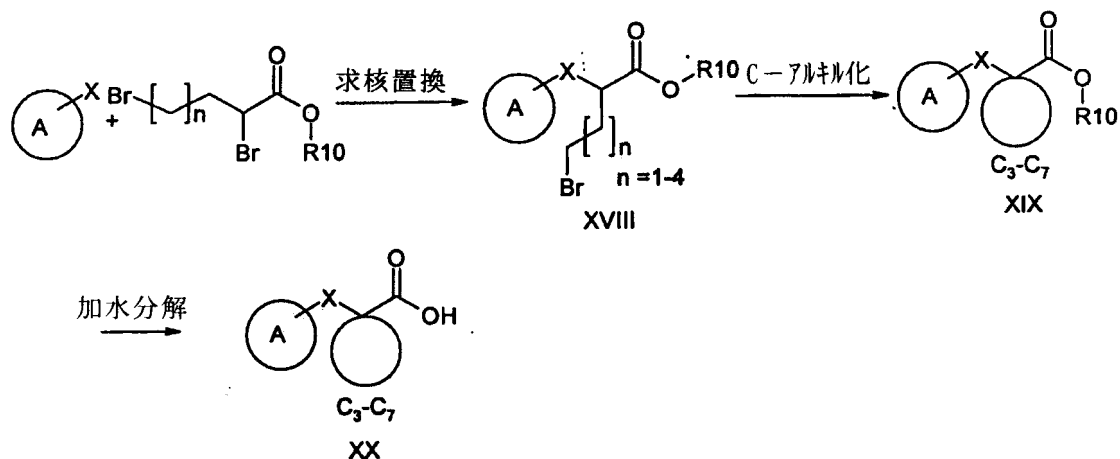
## 【 0 0 7 1】

スキーム 9:  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって  $C_3 - C_7$  シクロアルキル環を形成する、式 II の化合物の合成のための概略経路

## 【 0 0 7 2】

40

## 【化 1 4】



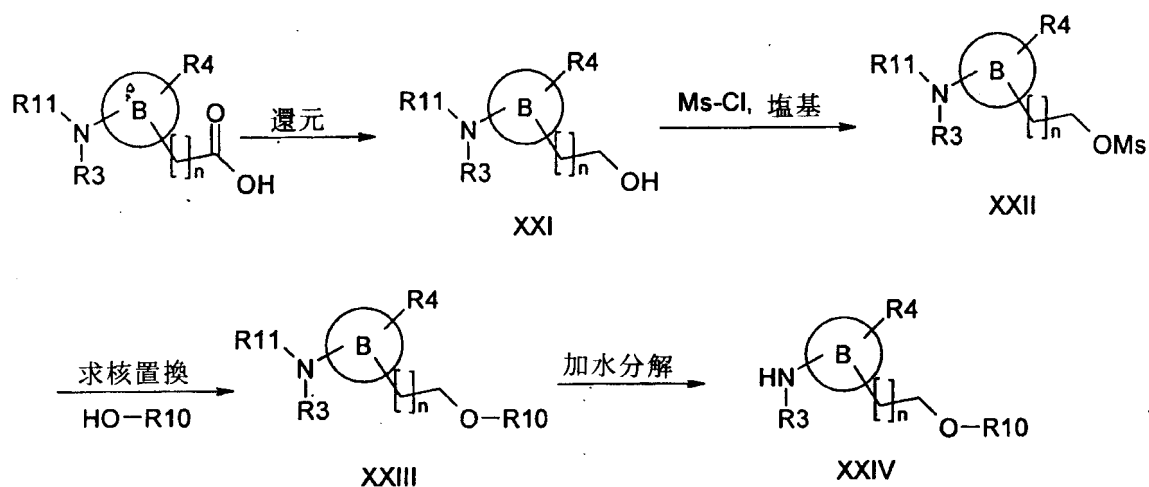
10

## 【 0 0 7 3】

スキーム 10:  $R^4$  又は  $R^5$  が  $-[CH_2]_n-CH_2-O-R^{10}$  である式 III の化合物の合成のための概略経路

## 【 0 0 7 4】

## 【化 1 5】



20

30

## 【 0 0 7 5】

式中、 $R^{10}$  は直鎖状又は分岐状低級アルキル、アリールであり、A、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は、別段の定義のない限り、本明細書の定義通りであり、

$L_1 \sim L_3$  は、クロロ、ブロモ、ヨード、メタンスルホニル及びトリフルオロメタンスルホニルから選択される適切な脱離基である。

## 【 0 0 7 6】

アミドカップリングは、塩化オキサリル、塩化チオニル、BOP-Cl、DCC、HOBt、EDCI、アルキルクロロホーマートなどの適切な任意のアミドカップリング試薬を用いて実施される。ジクロロメタン、ジクロロエタン、DMF、ジメチルアセトアミド、THF、アセトニトリル又はその混合物などの溶媒を用いることができる。トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、N-メチルピロリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、DBU、DABCO、他のヒンダードアミン及びピリジンなどの有機系の非求核性塩基を用いることができる。反応は  $5 \sim 150$  の温度範囲で実施する。

40

## 【 0 0 7 7】

C-アルキル化は、NaH、KH、LDA、NaHMDS、LiHMDS、KHMDS などからなる群から選択される強塩基を用いて実施される。溶媒はTHF、DMF、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエンなどからなる群から選択され

50

る。反応は 1 0 0 ~ 1 1 0 の温度範囲で実施する。

【 0 0 7 8 】

ハロゲン化は、過酸化ベンゾイルなどの過酸化物のようなラジカル発生試薬の存在下で、N - ハロスクシンイミド及びジハロゲンからなる群から選択される試薬を用いて実施される。この反応に用いられる溶媒には、これらに限定されないが、四塩化炭素及びエーテル類又はその混合物が含まれる。反応は 5 ~ 6 0 の温度範囲で実施する。

【 0 0 7 9 】

求核置換は適切な任意の有機又は無機塩基を用いて実施される。有機塩基は、モノ、ジ又はトリアルキルアミン、特にメチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン及びトリエチルアミンからなる群から選択される。無機塩基は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水素化物、水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩又はその混合物からなる群から選択される。この反応で使用する溶媒は、低級アルコール、アセトン、アセトニトリル、DMSO、DMF、ジメチルアセトアミド、THF及びトルエン、又はその混合物からなる群から選択される。反応は 0 ~ 1 5 0 の温度範囲で実施する。

【 0 0 8 0 】

加水分解は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸セシウムから選択される無機塩基を用いて一般的な鹼化条件により実施される。この反応に使用する溶媒は水、メタノール、エタノール、THF及びジエチルエーテル又はその混合物からなる群から選択される。

【 0 0 8 1 】

スキーム 6 に記載した反応は、THF、エーテル、ベンゼンなどの溶媒を用いて 2 0 ~ 6 0 で実施することができる。塩基は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等；又はNaH、KH、LDA、NaHMDS、LiHMDS及びKHMDSのようなより強い塩基であってよい。

【 0 0 8 2 】

本開示は、高血糖症、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群などの治療に有用であり、同時に最小リスクの血糖降下可能性を有する部分GK活性化因子である化合物を特定する方法にも関する。本開示は、部分GK活性化因子、及び上記方法によって特定された化合物を用いて、哺乳動物、特にヒトの高血糖症を治療する方法も提供する。

【 0 0 8 3 】

GK活性化及び血液グルコース低下作用の背景にある分子機構は2つの要素からなる。即ち、(i) 膵臓からのより多くのインスリン分泌、及び(ii) 肝臓における効果的なグリコーゲン沈着である。しかし、過度のグルコキナーゼ活性化は血糖降下の可能性と関連する。したがって、本開示の方法を用いて特定される部分GK活性化因子は、高血糖症、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群などの治療に有用であり、同時に、血糖降下可能性のリスクが最も小さくなる。

【 0 0 8 4 】

グルコキナーゼの酵素特性は、その速度（即ち、グルコースをG6Pに転換させる速度）と、グルコースについてのその $S_{0.5}$ （即ち、その濃度でGKがグルコースをその最大速度の半分でG6Pに転換させる見掛けグルコース濃度）の関連で説明することができる。組み換えヒトGKを用いたインビトロでのアッセイにおけるグルコースの $S_{0.5}$ は約8 mMである。GK活性化因子は、グルコースについてのGKの $S_{0.5}$ を低減させることによって、GKによるグルコースのG6Pへの転換の増進を誘発させる。

【 0 0 8 5 】

本開示を理解するために重要な考え方は、グルコキナーゼの完全活性化因子と部分的活性化因子は、以下に示すように、酵素ベースのグルコキナーゼ活性化アッセイにおいて異なった挙動をするということである。即ち、

・ 酵素ベースのインビトロでのアッセイで、グルコースについてのグルコキナーゼの $S_{0.5}$

10

20

30

40

50



$S_{0.5}$  の減少に対するその用量依存効果を分析すると、Ro-28-1675などのグルコキナーゼ活性化因子は、約8 mMグルコースから約1.0 mM以下までの $S_{0.5}$ の低下を示した。図1は、異なるグルコース濃度で様々な濃度のRo-28-1675を用いたGK活性化の動態を示す。 $E_{max}$ 及び $EC_{50}$ 値は $S_{0.5}$  %を異なる濃度のRo-28-1675に対して測定した二次プロットから得られる。図2Bは図2Aからの $S_{0.5}$  データを用いて得られたプロットを示す。したがってRo-28-1675の $E_{max}$  及び $EC_{50}$  はそれぞれ90 %及び770 nMである。

・本出願者等は、インビトロでのアッセイにおけるグルコースについてのグルコキナーゼ $S_{0.5}$  の減少 ( $S_{0.5}$ ) に対するGK活性化因子の影響をモニターすることによって、GK活性化因子の血糖降下可能性を予測することができるという考え方を見出した。

グルコキナーゼの $S_{0.5}$  を90 %以上シフトさせるGK活性化因子は完全活性化因子であり、

グルコキナーゼの $S_{0.5}$  を20 % ~ 90 %の範囲でシフトさせるGK活性化因子を、グルコキナーゼの部分活性化因子と分類する。

#### 【0086】

本開示の他の態様は、部分グルコキナーゼ活性化因子を特定する方法であって、前記方法が、

- i.  $S_{0.5}$  %に対するグルコキナーゼ活性化因子の用量依存効果を測定し、 $EC_{50}$  及び $E_{max}$  値を得るステップと、
- ii. 得られた $E_{max}$  を、低血糖症をもたらすことが知られているグルコキナーゼの十分特徴付けされた (well-characterized) 完全活性化因子と比較するステップと、
- iii. 完全活性化因子に対して90 % ~ 20 %の範囲の $E_{max}$  を有する化合物を選択するステップと

を含む方法を提供する。

#### 【0087】

このように定義された部分GK活性化因子の $E_{max}$  は、十分特徴付けされた完全活性化因子のそれより著しく小さいはずである。グルコキナーゼの $S_{0.5}$  を90 %超シフトさせる化合物はここでは完全活性化因子として分類される。グルコキナーゼの $S_{0.5}$  を90 ~ 20 %シフトさせる化合物はグルコキナーゼの部分活性化因子として分類される。

#### 【0088】

本開示の他の実施形態では、上記方法を用いて式 (I) の化合物から部分グルコキナーゼ活性化因子を特定することを含む。

#### 【0089】

他の実施形態では、本発明は、本開示の任意の方法で特定されたグルコキナーゼの任意の部分活性化因子を用いて高血糖症を治療する方法を含む。

#### 【0090】

他の実施形態では、その効果がグルコキナーゼによって媒介される細胞をベースとしたアッセイにおけるグルコキナーゼの部分活性化因子の効能の実証を含む。

#### 【0091】

本開示の他の実施形態では、上記したような部分グルコキナーゼ活性化因子を特定する方法であって、前記部分活性化因子が60 ~ 90 %の範囲の $E_{max}$  を有する方法を含む。

#### 【0092】

本開示の他の実施形態では、上記したような部分グルコキナーゼ活性化因子を特定する方法であって、前記部分活性化因子が40 ~ 60 %の範囲の $E_{max}$  を有する方法を含む。

#### 【0093】

本開示の他の実施形態では、上記したような部分グルコキナーゼ活性化因子を特定する方法であって、前記部分活性化因子が20 ~ 40 %の範囲の $E_{max}$  を有する方法を含む。

#### 【0094】

本開示の他の実施形態では、グルコキナーゼ活性化が必要とされる疾患の治療に用いるための、本開示で説明する方法によって特定されるグルコキナーゼの部分活性化因子を含

10

20

30

40

50

む。

【 0 0 9 5 】

本開示の他の実施形態では、治療有効量の部分グルコキナーゼ活性化因子をそうした治療を必要とする哺乳動物に投与することによって、グルコキナーゼ活性化因子媒介疾患を治療する方法であって前記部分グルコキナーゼ活性化因子が本開示のいずれかの方法によって特定される方法を含む。

【 0 0 9 6 】

本発明の化合物は、プロドラッグの形態で投与することができる。プロドラッグは、体内で分解して本発明の化合物を生成する生体前駆体又は薬学的に許容される化合物（例えば、本発明の化合物のエステル又はアミド、特にインビボで加水分解され得るエステル）である。様々な形態のプロドラッグが当業界で知られている。

【 0 0 9 7 】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む薬学的に許容される非毒性塩基又は酸から調製される式（I）の化合物の塩を包含する。無機塩基塩にはアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。薬学的に許容される非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一、第二及び第三アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミンの塩及び塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。固体形態の塩は、2つ以上の結晶構造で存在することができ、水和物の形態であってもよい。本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などの無機及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸から調製することができる。塩酸、マレイン酸、リン酸、クエン酸、臭化水素酸、硫酸、フマル酸及び酒石酸が特に好ましい。

【 0 0 9 8 】

本開示での「治療有効量」は、肥満及び/又はII型糖尿病の効果的な治療に十分である式（I）の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの量を意味する。本発明の化合物の治療上有効な量又は投薬量は、広い範囲にわたって変えることができる。投薬量は、投与される具体的な化合物、投与方法、治療を受ける状態の重篤度、並びに治療を受ける患者を含むそれぞれの具体的なケースにおける個々の要件に依存し、当業者は、これを容易に決定することができる。

【 0 0 9 9 】

治療又は予防のために式（I）の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグを使用する場合、通常1日量が、例えば、必要であれば分割用量で、体重k g当たり約0.01mg ~ 100mgの範囲で施されるように投与する。非経口経路が用いられる場合、一般に、より少ない用量で投与される。したがって、例えば、静脈内投与のためには、例えば体重k g当たり約0.01mg ~ 30mgの範囲の用量が通常用いられる。同様に、吸入による投与のためには、例えば体重k g当たり約0.01mg ~ 30mgの範囲の用量が用いられる。

【 0 1 0 0 】

本開示は、グルコキナーゼ活性化により疾患を治療するための式（I）の化合物、又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩に

も関する。

【0101】

本開示は、高血糖症又は糖尿病、特にII型糖尿病の予防又は治療処置のための式(I)の化合物、又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩にも関する。

【0102】

本開示は、前糖尿病性高血糖症又は耐糖能機能障害を示すヒトにおける糖尿病、特にII型糖尿病の予防のための式(I)の化合物、又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩にも関する。

【0103】

本開示は、糖尿病と肥満の同時治療又は予防のための式(I)の化合物、又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩にも関する。

【0104】

本開示は、肥満の治療又は予防のための式(I)の化合物、又はその多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物若しくは薬学的に許容されるその塩にも関する。

【0105】

本開示は、脂質異常症の予防又は治療処置における式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。

【0106】

本開示は、グルコキナーゼの活性化が有益である、糖尿病(I型とのII型の両方)、肥満、脂質異常症、メタボリック症候群X、及び/又は糖尿病関連合併症などの疾患及び/又は病状の予防、管理、治療、進行の制御又は補助治療に有益な式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、その薬学的に許容される塩、溶媒和物又はプロドラッグ、並びに肥満、II型糖尿病、肥満、脂質異常症、高血圧及びアテローム性動脈硬化症などを含むメタボリック症候群Xのための治療薬及び/又は予防薬を特定することにも関する。

【0107】

本開示はさらに、糖尿病、肥満、メタボリック症候群X、インスリン耐性、耐糖能機能障害及び脂質異常症を治療するための医薬品の製造で使用するための式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグに関する。

【0108】

本開示は、グルコキナーゼの活性化のための医薬品の製造における式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。

【0109】

本開示は、前糖尿病性高血糖症又は耐糖能機能障害を示すヒトにおける糖尿病、特にII型糖尿病を予防するための医薬品の製造における式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。

【0110】

本開示は、有効量の式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグを投与するステップを含む、高血糖症又は糖尿病、特にII型糖尿病の予防又は治療処置の方法にも関する。

【0111】

本開示は、予防に効果的な量の式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグを投与するステップを含む、前糖尿病性高血糖症又は耐糖能機能障害を示すヒトにおける糖尿病、特にII型糖尿病を予防する方法にも関する。

【0112】

本開示は、有効量の式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒

10

20

30

40

50

和物又は薬学的に許容されるその塩を、そうした治療を必要とする哺乳動物に投与することによって糖尿病及び肥満を同時治療する方法にも関する。

【0113】

本開示は、前糖尿病性高血糖症又は耐糖能機能障害を示すヒトにおける糖尿病、特にII型糖尿病の予防のための、式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。

【0114】

本開示は、高血糖症又は糖尿病、特にII型糖尿病の予防又は治療処置のための医薬品として使用するための式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。

10

【0115】

本開示は、高血糖症又は糖尿病、特にII型糖尿病の予防又は治療処置のための医薬品の製造における、式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。

【0116】

本開示は、糖尿病及び肥満を同時に治療又は予防するのに用いるための医薬品の製造における、式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用にも関する。本発明の化合物及び組成物は、現在の治療法又は将来の治療法による、1又は複数の他の抗糖尿病薬又は高血糖治療薬と併用してもよい。そうした治療薬には、例えば、(a)インスリン分泌促進剤、例えばスルホニル尿素(例えば、アマリール(Amaryl)、グリブリド、グリメピリド、グリピリド(glipyride)、グリピザイド等);(b)インスリン分泌性スルホニル尿素受容体リガンド、例えばメグリチニド(例えば、ナテグリニド、レパグリニド);(c)ピグアニド(例えば、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン等);(d)グルカゴンアンタゴニスト(例えば、ペプチド又は非ペプチドグルカゴンアンタゴニスト);(e)グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース、ミグリトール等);(f)グルコース感受性インスリン分泌促進剤(例えば、GLP-1、GLP-1模倣薬、例えばエキセンディン-4);(g)インスリン増感剤(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン等);(h)ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤(例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン)などが含まれる。

20

30

【0117】

本発明の化合物及び組成物は、現在の治療法又は将来の治療法による、1又は複数の抗肥満薬(例えば、シブトラミン、オーリスタット、リモナバン等)などと併用してもよい。

【0118】

本発明の化合物及び組成物は、現在の治療法又は将来の治療法による、1又は複数の異常脂質血症治療薬(dyslipidemic agent)と併用してもよい。そうした治療薬には、例えば、(a)フィブラート系薬剤(例えば、ゲムフィプロジル、フェノフィブラート);(b)ナイアシン;(c)スタチン(例えば、ロスバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン);(d)コレステロール吸収阻害剤(例えば、エゼチミブ);(e)胆汁酸封鎖剤(bile acid sequestrant)(例えば、コレステラミン)などが含まれる。

40

【0119】

本発明の化合物及び組成物は、現在の治療法又は将来の治療法による、1又は複数の血圧降下薬、例えば(a)利尿薬;(b)アンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害剤;(c)アンジオテンシン-II受容体I型遮断薬(ARB);(d)レンニ阻害剤;(e)-アドレナリン作用性受容体遮断薬;(f)カルシウムチャンネル遮断薬;(g)アルドステロン受容体アンタゴニスト;(h)アルドステロン合成酵素阻害剤と併用してもよい。

【0120】

本発明の化合物及び組成物並びに上記したものなどの他の治療薬は、同時か、逐次か又

50

は別個に投与することができる。

【0121】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグ、薬学的に許容される担体、及び任意選択の他の治療用活性薬剤を任意の適切な比で含む。そうした治療用活性薬剤は、抗糖尿病薬、抗脂質異常症薬、抗肥満薬、血圧降下薬、及び糖尿病からもたらされるか又はそれに付随する合併症の治療のための薬剤から選択することができる。

【0122】

式(I)の化合物、多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグを含む本発明の医薬組成物は、当業界で知られている方法、例えば、通常の混合、カプセル化、溶解、顆粒化、乳化、封入(entrapping)、糖衣錠化又は凍結乾燥法の手段によって製造することができる。こうした医薬製剤は、ラクトース、トウモロコシでんぷん又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などの錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬質ゼラチンカプセル剤用の担体としての治療上不活性な無機又は有機担体を用いて製剤することができる。軟質ゼラチンカプセル剤に適した担体には、植物油、ワックス及び油脂が含まれる。液剤及びシロップ剤の製造に適した担体は、水、ポリオール、サッカロース、転化糖及びグルコースである。注入用に適した担体は、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油、リン脂質及び界面活性剤である。坐薬に適した担体は、天然油又は硬化油、ワックス、油脂及び半液体ポリオールである。

【0123】

医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、コーティング剤又は酸化防止剤も含むことができる。これらの医薬製剤は、式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグ以外の追加の活性成分を含む治療上有益な他の物質も含むことができる。

【0124】

式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグからなる活性成分を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、薬用キャンデー、水性若しくは油性懸濁剤、分散性の粉剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬質若しくは軟質カプセル剤又はシロップ剤若しくはエリキシル剤のような経口使用に適した形態であってよい。これらの組成物は、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒化剤及び崩壊剤、例えばトウモロコシでんぷん又はアルギン酸；結合剤、例えばでんぷん、ゼラチン又はアカシア及び滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの非毒性薬学的に許容される賦形剤と一緒に活性成分を用いて、当業界で知られている任意の方法で製造することができる。その組成物はまた、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される、薬剤として洗練されており、かつ口当たりのよい製剤用の薬剤を含んでもよい。錠剤はコーティングされていなくてもよいが、胃腸管内における崩壊及び吸収を遅延させ、それによって長い期間にわたる持続的作用を提供するように、それをコーティングすることもできる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を用いることができる。

【0125】

硬質ゼラチンカプセル剤のような経口製剤は、その活性成分を炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合することによって調製することができ、また、軟質ゼラチンカプセル剤のような経口製剤は、活性成分を水、又はピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒体と混合することによって調製することができる。

【0126】

式(I)の化合物、その多形体、立体異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又はプロドラッグからなる活性成分の水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混

合して調製することができる。そうした賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムなどの懸濁化剤であり、分散剤又は湿潤剤は、レシチンなどの天然由来のリン脂質、又はアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステル縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、或いはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステル縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。水性懸濁剤は、エチル又はn-プロピル、p-

10

#### 【0127】

油性懸濁剤は、活性成分を、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナツ油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることによって製剤することができる。油性懸濁剤は蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールなどの増粘剤を含むことができる。上記に示した甘味剤、及び香味剤を加えて口当たりのよい経口製剤を提供することができる。こうした組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えて保存する

20

#### 【0128】

水を加えることによる水性懸濁剤に適した分散性の粉剤及び顆粒剤は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤を1種若しくは複数の保存剤と混合して活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤はすでに上記に例示されている。甘味剤、香味剤及び着色剤などの他の賦形剤も存在してよい。

#### 【0129】

本発明の医薬組成物は水中油型乳剤の形態であってもよい。油性相は、植物油、例えばオリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱油、例えば流動パラフィンあるはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然由来のゴム、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム、天然由来のリン脂質、例えば大豆、レシチン、並びに脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステル若しくは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、及び前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。乳剤は甘味剤や香味剤も含むことができる。

30

#### 【0130】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いて製剤することができる。そうした製剤は鎮痛薬、保存剤、香味剤及び着色剤も含むことができる。

#### 【0131】

医薬組成物は滅菌した注入可能な水性又は油性懸濁剤の形態であってよい。この懸濁剤は、上記したような適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、当業界で周知のようにして製剤することができる。滅菌注入液は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌した注入可能な溶液又は懸濁液であってもよい。使用できる許容媒体及び溶媒では、水、リンガー溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに滅菌した固定油も溶媒又は懸濁化剤として通常用いられる。このためには、合成のモノ-又はジグリセリドを含む無菌の固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は注入物質の調製に用いられる。

40

#### 【0132】

本発明の化合物は、薬物の経直腸投与のために坐薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製すること

50

ができる。そうした材料はココアバターやポリエチレングリコールである。

【 0 1 3 3 】

本発明の化合物は局所使用のために、クリーム剤、軟膏、ゼリー剤、液剤又は懸濁剤等であってもよい。この用途のための局所施用物には洗口剤やうがい薬が含まれる。

【 0 1 3 4 】

式 ( I ) の化合物を調製するためのいくつかの方法を、以下のスキーム及び実施例で説明する。

【 0 1 3 5 】

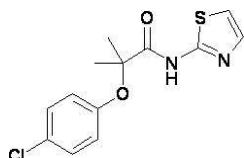
合成タイプ - A

[ 実施例 A 1 ]

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド :

【 0 1 3 6 】

【 化 1 6 】



【 0 1 3 7 】

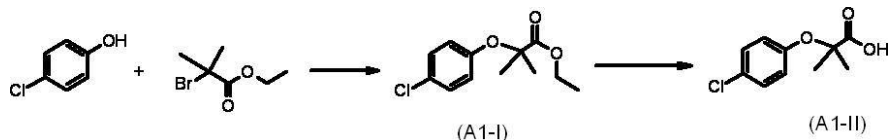
D C M ( 1 0 m l ) 中の 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ( 0 . 3 g 、 1 . 4 ミリモル ) の溶液に、0 でトリエチルアミン ( 0 . 2 3 m l 、 1 . 6 8 ミリモル ) 及び H O B t ( 0 . 2 3 g 、 1 . 6 8 ミリモル ) を加えた。この温度で 5 分間攪拌した後、2 - アミノチアゾール ( 0 . 1 6 8 g 、 1 . 6 8 ミリモル ) を加え、続いて E D C I ( 0 . 3 3 2 g 、 1 . 6 8 ミリモル ) を加えた。得られた溶液を 1 2 時間攪拌し、次いで飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 1 5 m L ) でクエンチした。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機相を 2 %  $\text{HCl}$  ( 5 0 m L ) 、ブライン ( 5 0 m L ) で逐次洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 1 0 酢酸エチル : ヘキサン ) により精製して 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ( 0 . 3 2 5 g 、 7 8 % ) を得た。  $^1\text{H}$  N M R ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 5 8 ( s , 6 H ) 、 6 . 7 6 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 7 . 0 1 ( d ,  $J = 3 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 1 8 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 7 . 5 0 ( d ,  $J = 3 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 M S ( E I )  $m/z$  2 9 6 . 9 (  $M + 1$  ) 。

【 0 1 3 8 】

典型的な実施例 A 1 で用いた 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸の調製を以下で説明する。

【 0 1 3 9 】

【 化 1 7 】

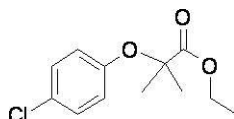


【 0 1 4 0 】

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( A 1 - I ) :

【 0 1 4 1 】

【 化 1 8 】



10

20

30

40

50

## 【0142】

D M F ( 1 0 m l ) 中の 4 - クロロ - フェノール ( 4 g 、 3 1 . 1 1 ミリモル ) の溶液に、無水炭酸カリウム ( 1 0 . 7 3 g 、 7 7 . 7 7 ミリモル ) 及びエチル - 2 - ブロモ - イソブチレート ( 1 2 . 1 3 g 、 6 2 . 2 2 ミリモル ) を加えた。得られた混合物を 7 0 で 1 2 時間加熱した。それが完了したら ( 約 2 5 時間 ) 、溶液を E t O A c ( 1 0 0 m l ) で希釈し、ブライン ( 2 × 2 0 m l ) で洗浄した。水層を E t O A c ( 2 0 m l ) でさらに 2 回抽出し、一緒にした有機画分をブライン ( 2 0 m l ) で洗浄した。次いで溶液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して茶色の油状物を得た。シリカゲル ( ヘキサン / アセトン ) で精製して 6 . 0 g ( 7 9 % ) のエステルを淡黄色油状物として得た。これを、さらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

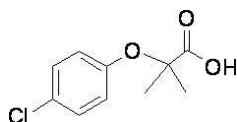
10

## 【0143】

2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ( A 1 - II ) :

## 【0144】

## 【化19】



## 【0145】

T H F ( 2 0 m l ) 中の 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 6 g 、 2 4 . 7 9 ミリモル ) の溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 4 m l ) 中の L i O H ( 3 g 、 7 4 . 3 8 ミリモル ) の溶液を加えた。得られた溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) で希釈し、0 に冷却し、1 N H C l で酸性化した ( p H 約 3 ~ 4 ) 。有機相をブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 1 ヘキサン / E t O A c ) により精製して 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ( 1 . 1 g 、 2 0 % ) を得た。 $^1\text{H}$  N M R ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 6 0 ( s , 6 H ) 、 6 . 8 5 ( d ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 7 . 2 2 ( d ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。 M S ( E I ) m / z : 2 1 5 . 5 ( M + 1 ) 。

20

## 【0146】

以下の実施例を、適切な中間体から実施例 A 1 と同様の方法で調製した。

30

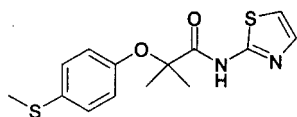
## 【0147】



【表 1】

実施例  
A2

構造



IUPAC名及び分析データ

2-メチル-2-(4-メチルスルファニル-  
フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-  
プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.58 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.1-7.21 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 10.1 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 309 ( $M+1$ ).

2-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.80 (s, 6H), 6.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.53 (t, 1H).

MS (EI)  $m/z$  298 ( $M+1$ ).

2-メチル-2-(ナフタレン-1-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d1.7 (s, 6H), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 10.3 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 313.1 ( $M + 1$ ).

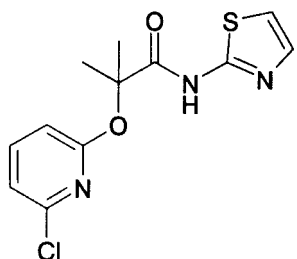
融点: 117-118°C.

2-メチル-2-(ナフタレン-2-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

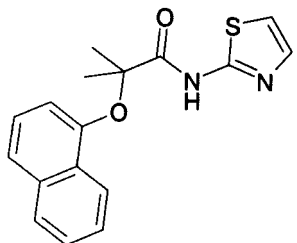
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d1.7 (s, 6H), 7.04 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 10.2 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 313.1 ( $M + 1$ ).

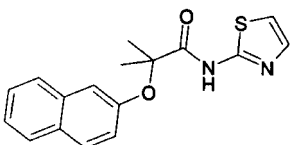
A3



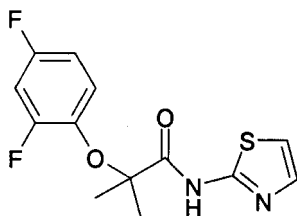
A4



A5



A6

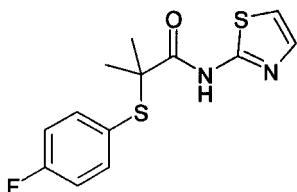


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.50 (s, 6H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$  299 (M+1).

A7

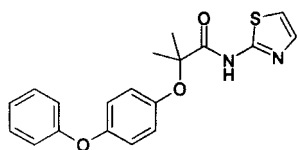


2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.26-7.41 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 10 (bs, 1H)

MS (EI)  $m/z$ : 297.1 (M + 1).

A8

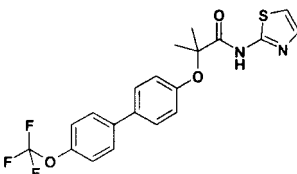


2-メチル-2-(4-フェノキシ-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.58 (s, 6H), 6.94 (bs, 4H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$  355.1 (M+1).

A9

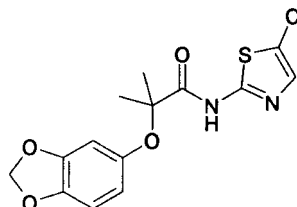


2-メチル-N-チアゾール-2-イル-2-(4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.58 (s, 6H), 7.03 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).

MS (EI)  $m/z$  423.1 (M+1).

A10



2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド.

( $\text{CDCl}_3$ ): 1.55 (s, 6H), 5.96 (s, 2H), 6.41 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$  341.0 (M+1).

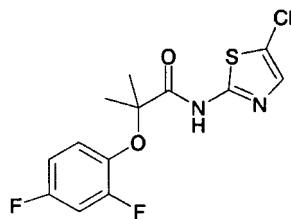
10

20

30

40

A11

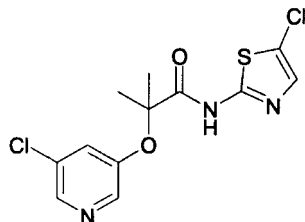


N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 6.82-8.86 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.35 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$  333 (M+1).

A12

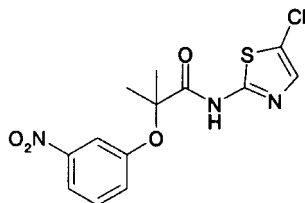


2-(5-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 332 (M+1).

A13

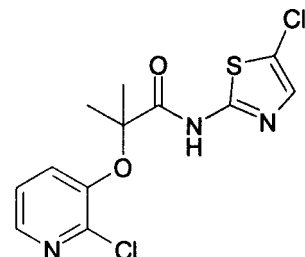


N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-2-(3-ニトロ-フェノキシ)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.62 (s, 6H), 7.33 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.70 (bs, 1H), 7.88 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.85 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 12.70 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 342.2 (M + 1).

A14



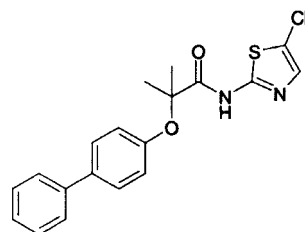
2-(2-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 10.2 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 331.9 (M+1).

融点: 184-185°C.

A15

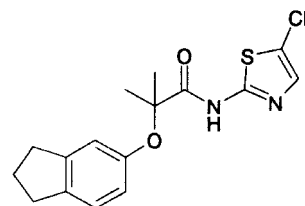


2-(ビフェニル-4-イルオキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 7.0 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 4H), 10.25 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 373.1 (M+1).

A16



N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(インダン-5-イルオキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.58 (s, 6H), 2.09 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.87-2.91 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 6.74 (d, 1H),

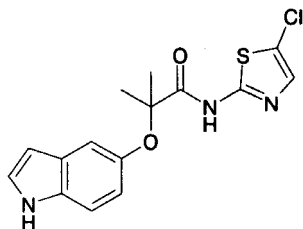
10

20

30

40

A17



6.83 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H),  
7.33 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H).

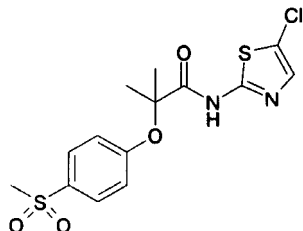
MS (EI)  $m/z$ : 337 (M+1).

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-5-イルオキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.58 (s, 6H), 6.51 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H).

10

A18

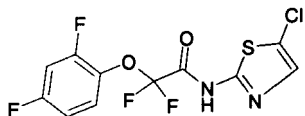


MS (EI)  $m/z$ : 336 (M+1).

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.7 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 7.0 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.0 (bs, 1H).

A19



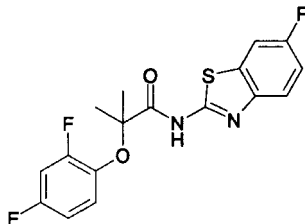
MS (EI)  $m/z$ : 374.9 (M+1).

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2,2-ジフルオロ-アセトアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 6.91-7.01 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 10.38 (bs, 1H)

20

A20



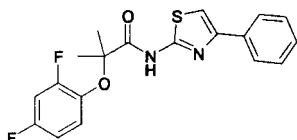
MS (EI)  $m/z$ : 340.9 (M + 1).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-(6-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.6 (s, 6H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H).

30

A21



MS (EI)  $m/z$ : 367 (M+1).

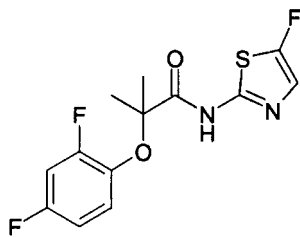
2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-(4-フェニル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H).

40

MS (EI)  $m/z$ : 375 (M+1).

A22

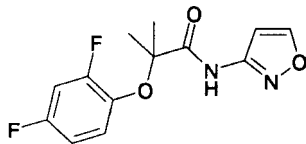


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-(5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.52 (s, 6H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.0-7.05 (m, 2H), 9.99 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$  317 (M+1).

A23

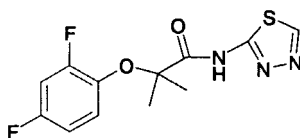


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-イソオキサゾール-3-イル-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.52 (s, 6H), 6.83 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.42 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$  282.9 (M+1).

A24

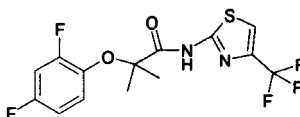


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.05-7.26 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 300 (M + 1).

A25

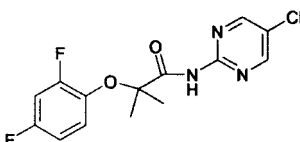


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 10.12 (brs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 367 (M + 1).

A26

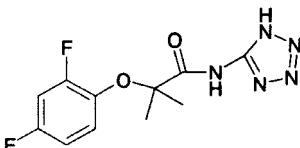


N-(5-クロロ-ピリミジン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.6 (brs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 328.1 (M + 1).

A27



2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 10.1 (brs, 1H), 13.3 (brs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 284.1 (M + 1).

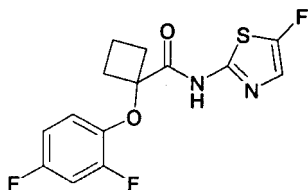
10

20

30

40

A28



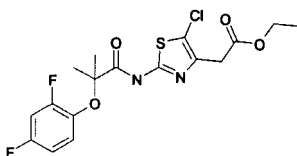
1-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.91-1.96 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 6.66-6.78 (m, 2H), 6.90-6.9 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 9.51 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 329.00 ( $M + 1$ ).

10

A29



{5-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.54 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.816-6.83 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 419.0 ( $M + 1$ ).

20

【 0 1 4 8 】

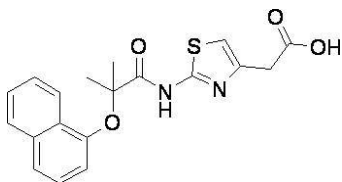
合成タイプ - B

[ 実施例 B 1 ]

{ 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( ナフタレン - 1 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 :

【 0 1 4 9 】

【 化 2 0 】



30

【 0 1 5 0 】

THF (2 ml) 及び MeOH (1 ml) の中の { 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( ナフタレン - 1 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエステル (0.196 g、5 ミリモル) の溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) の中の LiOH (0.021 g、25 ミリモル) の溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (5 ml) に溶解し、エーテル (2 x 2 ml) で抽出した。水相をクエン酸溶液で酸性化し、EtOAc (2 x 30 ml) に抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて { 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( ナフタレン - 1 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 (0.16 g、89%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.72 (s, 6H)、3.42 (s, 2H)、6.34 (s, 1H)、6.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H)、7.29 (d,  $J = 8$  Hz, 1H)、7.49 ~ 7.55 (m, 3H)、7.83 ~ 7.85 (m, 1H)、8.23 ~ 8.25 (m, 1H)、MS (EI)  $m/z$ : 371.00 ( $M + 1$ ).

40

【 0 1 5 1 】

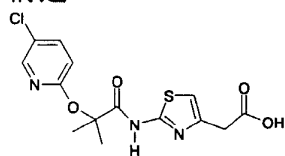
以下の化合物を、適切な中間体から実施例 B 1 と同様の方法で調製した。

【 0 1 5 2 】

【表 2】

実施例  
B2

構造



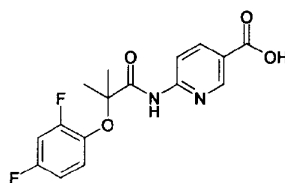
IUPAC名及び分析データ

{2-[2-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.75 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.44 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$  354.1 (M+1).

B3

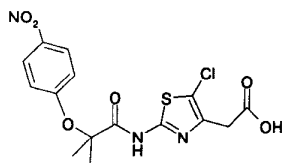


6-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 8.40 (t, 2H), 9.0 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 337 (M+1).

B4

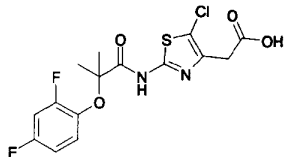


{5-クロロ-2-[2-メチル-2-(4-ニトロ-フェノキシ)-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 6.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H).

MS (EI)  $m/z$ : 400.0 (M + 1).

B5

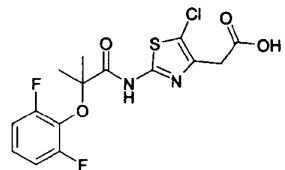


{5-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 391 (M+1).

B6

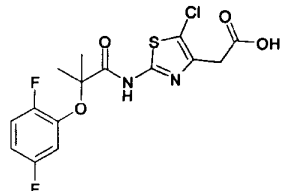


{5-クロロ-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 6.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 10.1 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$  391 (M+1).

B7



{5-クロロ-2-[2-(2,5-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 6.78-6.86 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 9.9 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$  391 (M+1).

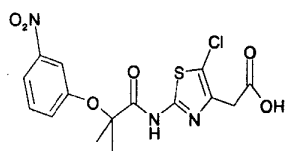
10

20

30

40

B8

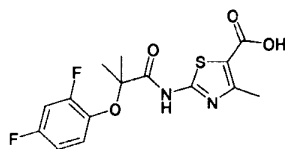


{5-クロロ-2-[2-メチル-2-(3-ニトロ-フェノキシ)-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.67 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.47 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.99 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H).

MS (EI)  $m/z$ : 400.0 ( $M + 1$ ).

B9

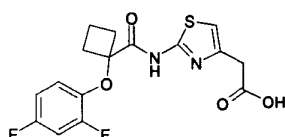


2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.52 (s, 6H), 2.6 (s, 3H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 12.6 (bs, 1H), 13.0 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$  356.9 ( $M+1$ ).

B10



(2-{[1-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-シクロブタンカルボニル]-アミノ}-チアゾール-4-イル)-酢酸.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.91-1.97 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 6.56-6.73 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 369.00 ( $M + 1$ ).

【 0 1 5 3 】

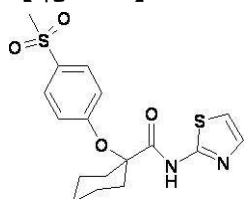
合成タイプ - C

[ 実施例 C 1 ]

1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボン酸、チアゾール - 2 - イルアミド :

【 0 1 5 4 】

【 化 2 1 】



【 0 1 5 5 】

1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボン酸、チアゾール - 2 - イルアミドを典型的な実施例 A に記載した方法を用いて調製した。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 5 8 ~ 2 . 2 0 ( m , 1 0 H ) 、 3 . 0 5 ( s , 3 H ) 、 6 . 9 0 ( d ,  $J = 8 . 8$  H z , 2 H ) 、 7 . 1 1 ( d ,  $J = 3 . 6$  H z , 1 H ) 、 7 . 5 0 ( d ,  $J = 3 . 6$  H z , 1 H ) 、 7 . 8 5 ( d ,  $J = 8 . 8$  H z , 2 H ) 、 MS ( EI )  $m/z$  3 8 1 . 1 (  $M + 1$  ) 。

【 0 1 5 6 】

アミドカップリングに用いた前駆体 1 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボン酸は以下のようにして合成した。

【 0 1 5 7 】

1 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボン酸 :

【 0 1 5 8 】

10

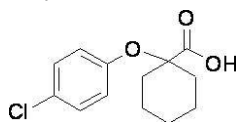
20

30

40



## 【化 2 2】



## 【0159】

THF (10 ml) 中の NaOH (2.8 g、70.02 ミリモル) の懸濁液に 4 - クロロフェノール (1 g、7.78 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却した。シクロヘキサノン (7.62 g、77.8 ミリモル) を加え、続いて無水  $\text{CHCl}_3$  (2.5 ml、31.12 ミリモル) を 15 ~ 20 分間かけて滴下した。反応混合物を 14 ~ 18 時間攪拌し、温度を室温に上げた。反応混合物を (HCl、pH 約 7) で中和し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機相を 2 % HCl (50 mL)、ブライン (50 mL) で逐次洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、残留物をそのまま次のステップで使用した。

10

## 【0160】

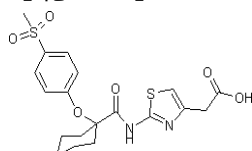
合成タイプ - D

## [ 実施例 D 1 ]

(2 - { (1 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - シクロヘキサニル) - アミノ } - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸 :

## 【0161】

## 【化 2 3】



20

## 【0162】

典型的な実施例 B を用いて、(2 - { [1 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - シクロヘキサニル] - アミノ } - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルをエステル加水分解して (2 - { [1 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - シクロヘキサニル] - アミノ } - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.23 ~ 1.62 (m, 6 H)、1.90 ~ 1.97 (m, 2 H)、2.18 ~ 2.21 (m, 2 H) 3.25 (s, 3 H)、3.60 (s, 2 H)、7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H) 7.05 (s, 1 H)、7.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H)、MS (EI)  $m/z$  439 ( $M + 1$ )。

30

## 【0163】

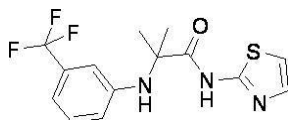
合成タイプ - E

## [ 実施例 E 1 ]

2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ - プロピオンアミド :

## 【0164】

## 【化 2 4】



40

## 【0165】

3 - トリフルオロメチルアニリン (3 ml) と 2 - ブロモ - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド (0.1 g) を 100 で 48 時間加熱した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM : メタノール) により精製してアミド (40 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.6 (s, 6 H)、6.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H)、6.82 (s, 1 H)、7.02 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H)、7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H)、7.25 ~ 7.29 (m, 1 H)

50

)、7.41 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H)。

MS (EI)  $m/z$  330.1 ( $M + 1$ )。

【0166】

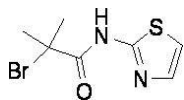
実施例 E 1 で用いた 2 - ブロモ - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミドの調製を以下で説明する。

【0167】

2 - ブロモ - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド：

【0168】

【化25】



10

【0169】

DCM (10 ml) 中の 2 - アミノチアゾール (0.55 mmol) 及びトリエチルアミン (2.0 ml, 15 mmol) の溶液に、2 - ブロモ - 2 - メチル - プロピオンブロミド (0.74 ml, 6 mmol) を -5℃ で 10 ~ 15 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (25 ml) で希釈し、ブライン (2 × 5 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させて生成物の 2 - ブロモ - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド (1.18 g, 95%) を得た。これを、そのまま次のステップで使用した。

20

【0170】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 E 1 と同様の方法で調製した。

【0171】

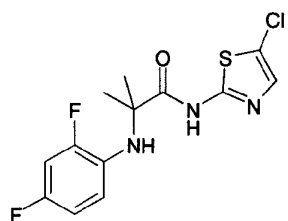
【表3】

実施例

構造

IUPAC名及び分析データ

E2



N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-メチルプロピオンアミド。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.60 (s, 6H), 4.10 (s, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.24 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 332 ( $M + 1$ ).

【0172】

合成タイプ - F

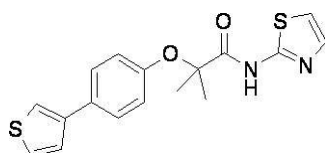
【実施例 F 1】

2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - (4 - チオフェン - 3 - イル - フェノキシ) - プロピオンアミド：

40

【0173】

【化26】



【0174】

2 - (4 - ヨード - フェノキシ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド (0.2 g, 0.51 mmol)、チオフェン - 3 - ボロン酸 (0.078 g、

50

0.61ミリモル)を無水DMF(2ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.21g、1.53ミリモル)を加えた。反応混合物をフラッシュし、 $[PPh_3]_4Pd(0)$ (0.058g、0.051ミリモル)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(5ml)に注加し、酢酸エチル(3×10ml)で抽出し、有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥した。蒸発させた後、残留物を分取クロマトグラフィー(1:5 EtOAc:ヘキサン)により精製してアミド(0.035g、20%)を得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.6(s, 6H)、6.98(d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、7.03(d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.34~7.35(m, 1H), 7.38~7.40(m, 2H)、7.49(d,  $J=3.2$  Hz, 1H)、7.52(d,  $J=8.8$ , 2H)。; MS(EI)  $m/z$ : 345.1( $M+1$ )。

10

【0175】

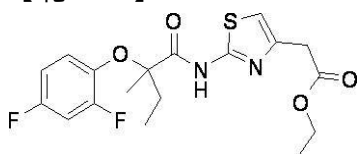
合成タイプ - G

[実施例 G 1]

{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-ブチリルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル:

【0176】

【化27】



20

【0177】

DCM(5ml)中の2-(2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-酪酸(0.2g、0.87ミリモル)の溶液に、0 でN-メチルモルホリン(0.6ml、5.2ミリモル)及びHOBt(0.2g、1.3ミリモル)を加えた。この温度で5分間攪拌した後、(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル(0.17g、0.92ミリモル)を加え、続いてEDCI(0.217g、1.3ミリモル)を加えた。得られた溶液を12時間攪拌し、次いで飽和 $NH_4Cl$ 溶液(15ml)でクエンチした。水相を $CH_2Cl_2$ (3×50ml)で抽出した。有機相を2% HCl(50ml)、ブライン(50ml)で逐次洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥した。蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチルブチリルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル(0.2g、59%)を得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.03(t,  $J=7.2$  Hz, 3H)、1.28(t,  $J=7.6$  Hz, 3H)、1.43(s, 3H)、1.83~1.89(m, 1H)、2.04~2.1(m, 1H)、3.73(s, 2H)、4.2(q,  $J=6.8$  Hz, 2H)、6.8~6.93(m, 3H)、7.0~7.04(m, 1H)。; MS(EI)  $m/z$ : 399( $M+1$ )。

30

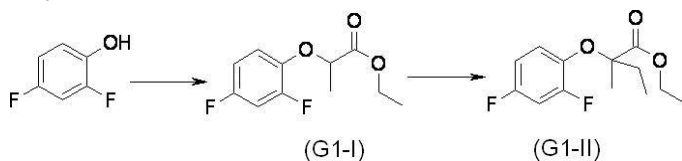
【0178】

実施例 G 1 で用いた 2-(2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-酪酸エチルエステルの調製を以下で説明する。

40

【0179】

【化28】

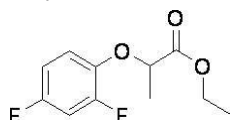


【0180】

2-(2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル(G1-I))

【0181】

## 【化 29】



## 【0182】

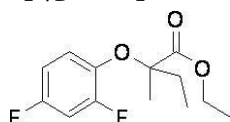
2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - プロピオン酸エチルエステルを、2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( A 1 - I ) の調製手順と同様にして調製した。

## 【0183】

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - 酪酸エチルエステル ( G 1 - II ) :

## 【0184】

## 【化 30】



## 【0185】

T H F 中の - 7 8 での 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - プロピオン酸エチルエステル ( 4 g 、 1 7 . 4 ミリモル ) の溶液に、L i H M D S の溶液 ( ヘキサン中に 1 M 溶液、2 0 m l 、 1 9 . 1 ミリモル ) を 3 0 分間かけて滴下した。ヨウ化エチル ( 1 . 8 2 m l 、 2 . 2 ミリモル ) を - 7 8 で滴下し、続いてテトラブチルアンモニウムアイオダイド ( 5 0 m g 、 触媒量 ) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次いで 2 0 ~ 2 5 で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム ( 2 x 5 m l ) でクエンチし、酢酸エチル ( 2 x 1 0 0 m l ) で抽出した。有機層をブライン ( 1 5 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 4 0 E t O A C : ヘキサン ) により精製して 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - 酪酸エチルエステル ( 2 . 6 9 g 、 6 0 % ) を得た。

## 【0186】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 G 1 と同様の方法で調製した。

## 【0187】

10

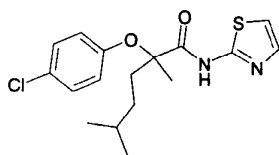
20

30

【表 4】

実施例  
G2

構造



IUPAC名及び分析データ

2-(4-クロロ-フェノキシ)-2,5-ジメチル-  
ヘキサン酸チアゾール-2-イルアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 0.878 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.412-1.577 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 10-11 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 353.1 ( $M + 1$ )

2-(4-クロロ-フェノキシ)-4-(4-フルオ  
ロ-フェニル)-2-メチル-N-チアゾール-  
2-イル-ブチルアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.32-2.4 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 4H), 7.05 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 10.6 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 405.1 ( $M + 1$ ).

2-(4-クロロ-フェノキシ)-2-メチル-N-  
チアゾール-2-イル-4-チオフエン-3-イ  
ル-ブチルアミド.

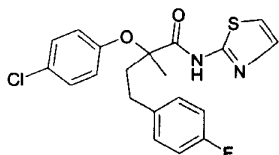
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.39 (s, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 6.79 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.5 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 10.1 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 393.1 ( $M + 1$ ).

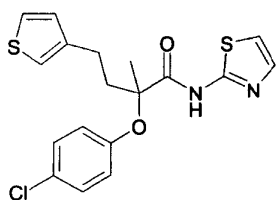
2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチ  
ル-N-チアゾール-2-イル-4-チオフエ  
ン-3-イル-ブチルアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.60 (s, 3H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.97-3.0 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).

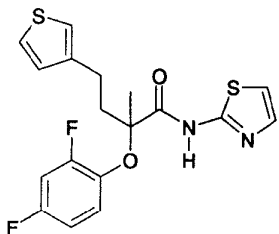
G3



G4



G5



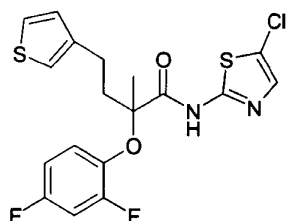
10

20

30

40

G6

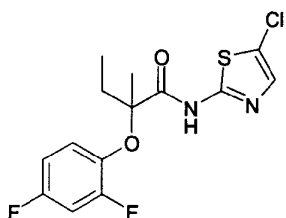
MS (EI)  $m/z$ : 395 ( $M + 1$ ).

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-4-チオフェン-3-イル-ブチルアミド

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.47 (s, 3H), 2.17 (dt,  $J = 3.6, 11.2$  Hz, 1H), 2.47 (dt,  $J = 5.2, 13.2$  Hz, 1H), 2.87 (dt,  $J = 5.2, 14.8$  Hz, 1H), 3.18 (dt,  $J = 4.0, 15.6$  Hz, 1H), 6.81 - 7.05 (m, 4H), 7.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 10.13 (s, br, 1H)

10

G7

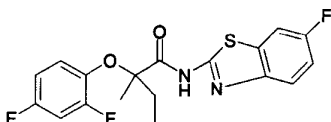
MS (EI)  $m/z$ : 429 ( $M + 1$ ).

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-ブチルアミド.

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d1.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

20

G8

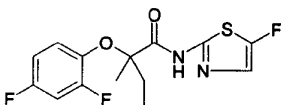
MS (EI)  $m/z$ : 348.00 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-(6-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-ブチルアミド.

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 10.21 (s, 1H)

30

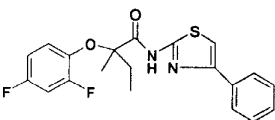
G9

MS (EI)  $m/z$ : 381.00 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-(5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-ブチルアミド.

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.04-2.08 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 9.83 (s, 1H).

G10

MS (EI)  $m/z$ : 331.00 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-(4-フェニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド.

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO): 1.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.87-1.92 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 6.83 6.84 (m, 1H),

40

6.92-6.93 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H),  
7.19 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42 (dd,  
J = 7.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H),  
10.17 (s, 1H).

MS (EI) m/z: 389.00 (M + 1).

【 0 1 8 8 】

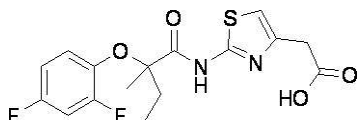
合成タイプ - H

[ 実施例 H 1 ]

{ 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブチリルアミノ ] -  
チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 :

【 0 1 8 9 】

【 化 3 1 】



【 0 1 9 0 】

MeOH ( 3 m l ) 及び水 ( 1 . 5 m l ) の中の { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ -  
フェノキシ ) - 2 - メチル - ブチリルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエ  
ステル ( 0 . 2 0 2 g 、 0 . 5 1 ミリモル ) の溶液に、NaOH ( 0 . 0 4 1 g 、 1 . 1  
ミリモル ) を加え、室温で 1 6 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、残留物を水 ( 2 m l  
 ) で希釈し、5 % HCl で酸性化した ( pH 約 2 ) 。水層を酢酸エチル ( 2 × 1 0 m l )  
で抽出し、有機層を飽和ブライン ( 1 0 m l ) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥  
し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、ヘキサンで摩砕し固化させて { 2 - [ 2  
- ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - ブチリルアミノ ] - チアゾール -  
4 - イル } - 酢酸 ( 0 . 1 5 8 g 、 8 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D  
Cl<sub>3</sub> ) : 1 . 0 3 ( t , J = 7 . 6 H z , 3 H ) 、 1 . 4 4 ( s , 3 H ) 、 1 . 8 6  
~ 1 . 9 ( m , 1 H ) 、 2 . 0 5 ~ 2 . 0 9 ( m , 1 H ) 、 3 . 7 8 ( s , 2 H ) 、 6 .  
7 8 ( s , 1 H ) 、 6 . 8 0 ~ 6 . 8 4 ( m , 1 H ) 、 6 . 8 8 ~ 6 . 9 3 ( m , 1 H )  
、 7 . 0 ~ 7 . 0 6 ( m , 1 H ) 、 1 0 . 6 ( s , 1 H ) 、 MS ( EI ) m / z : 3 7 1  
. 0 0 ( M + 1 ) 及び融点 : 1 4 8 ~ 1 4 9 。

【 0 1 9 1 】

合成タイプ - I

[ 実施例 I 1 ]

2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル -  
プロピオンアミド :

【 0 1 9 2 】

【 化 3 2 】



【 0 1 9 3 】

DCM ( 6 m l ) 中の 2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピ  
オン酸 ( 0 . 1 1 g 、 ミリモル ) の溶液に、0 で TEA ( 0 . 0 7 m l 、 0 . 5 5 ミリ  
モル ) 及び HOBt ( 0 . 0 8 5 g 、 0 . 5 5 ミリモル ) を加えた。この温度で 5 分間攪  
拌した後、2 - アミノチアゾールを加え、続いて EDCI ( 0 . 1 g 、 0 . 5 5 ミリモル  
 ) を加えた。得られた溶液を 1 2 時間攪拌し、次いで飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 ( 1 5 m l ) で

10

20

30

40

50

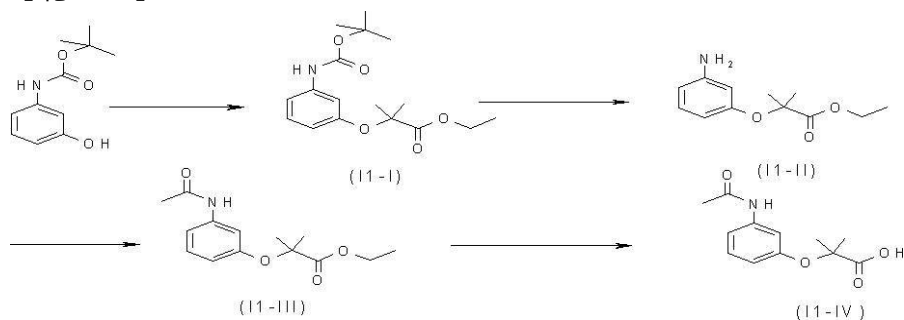
クエンチした。水相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50 \text{ ml}$ ) で抽出した。有機相を2%  $\text{HCl}$  ( $50 \text{ ml}$ )、ブライン ( $50 \text{ ml}$ ) で逐次洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{DCM}:\text{MeOH}$ ) により精製してアミド ( $0.089 \text{ g}$ 、ミリモル、60%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $1.62 (\text{s}, 6\text{H})$ 、 $2.17 (\text{s}, 3\text{H})$ 、 $6.67 (\text{d}, J = 7.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$ 、 $7.02 (\text{d}, J = 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$ 、 $7.17 \sim 7.26 (\text{m}, 1\text{H})$ 、 $7.48 (\text{d}, J = 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$ 、 $10.18 (\text{br s}, 1\text{H})$ 。MS (EI)  $m/z$ :  $320.1 (\text{M} + 1)$ 。

【0194】

実施例 I 1 で用いた 2 - (3 - アセチルアミノフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸の調製を以下で説明する。

【0195】

【化33】

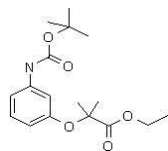


【0196】

2 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (I 1 - I)

【0197】

【化34】



【0198】

5 ml 無水 DMF 中の (3 - ヒドロキシ - フェニル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( $2.4 \text{ g}$ 、 $11.4$  ミリモル) の溶液に、無水炭酸カリウム ( $7.9 \text{ g}$ 、 $57.416$  ミリモル) を加えた。混合物を 5 ~ 10 分間攪拌し、エチル - 2 - ブロモ - イソブチレート ( $4.5 \text{ g}$ 、 $22.9$  ミリモル) を加えた。得られた混合物を  $70^\circ\text{C}$  で 12 時間加熱した。それが完了したら (約 25 時間)、溶液を  $\text{EtOAc}$  ( $25 \text{ ml}$ ) で希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $5 \text{ ml}$ ) で洗浄した。次いで水層を  $\text{EtOAc}$  ( $10 \text{ ml}$ ) でさらに 2 回抽出し、一緒にした有機画分をブライン ( $2 \times 5 \text{ ml}$ ) で洗浄した。次いで溶液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して茶色の油状物を得た。シリカゲル (ヘキサン/アセトン) で精製して  $1.8 \text{ g}$  ( $49\%$ ) を得た。 $^1\text{H}$  - NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):

$^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $1.26 (\text{t}, J = 7.2 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 、 $1.50 (\text{s}, 9\text{H})$ 、 $1.59 (\text{s}, 6\text{H})$ 、 $6.43 (\text{s}, 1\text{H})$ 、 $6.47 \sim 6.50 (\text{m}, 1\text{H})$ 、 $6.96 (\text{t}, J = 8.4 \text{ Hz}, 2\text{H})$ 、 $7.11 (\text{t}, J = 8.0, 1\text{H})$ 。

【0199】

2 - (3 - アミノ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (I 1 - II)

【0200】

10

20

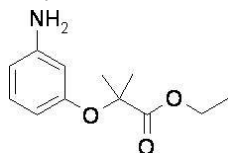
30

40

50



## 【化 35】



## 【0201】

DCM (10 ml) 中の 0 での 2 - ( 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 8 g 、 2 . 4 ミリモル ) の溶液に、TFA ( 10 ml ) を加え、0 で 100 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM に溶解し、NaOH の 2 . 5 M 溶液で処理した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して 2 - ( 3 - アミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 5 g 、 ミリモル、98% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 25 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) 、 1 . 56 ( s , 6 H ) 、 3 . 62 ( br s , 2 H ) 、 4 . 23 ( q , J = 7 . 2 Hz , 2 H ) 、 6 . 21 ~ 6 . 22 ( m , 2 H ) 、 6 . 32 ( d , J = 7 . 2 Hz , 1 H ) 、 6 . 99 ( t , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) 。

10

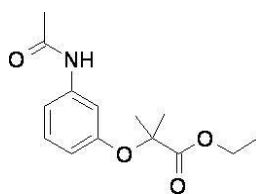
## 【0202】

2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( I 1 - III ) :

## 【0203】

20

## 【化 36】



## 【0204】

DCM ( 5 ml ) 中の 0 での 2 - ( 3 - アミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 54 g 、 2 . 42 ミリモル ) の溶液に、ピリジン ( 0 . 23 ml 、 2 . 9 ミリモル ) を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、DCM ( 4 ml ) 中の塩化アセチル ( 0 . 21 ml 、 2 . 9 ミリモル ) の溶液を 5 分間かけて滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、水 ( 10 ml ) でクエンチし、DCM ( 2 x 20 ml ) に抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して粗油状物 ( 0 . 64 g ) を得た。これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

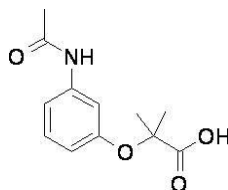
30

## 【0205】

2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ( I 1 - IV ) :

## 【0206】

## 【化 37】



40

## 【0207】

2 - ( 3 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 6 g 、 2 . 2 ミリモル ) を THF ( 20 ml ) に溶解し、水 ( 5 . 8 ml ) の中の水酸化リチウム ( 0 . 33 g 、 7 . 9 ミリモル ) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水層を EtOAc ( 10 ml ) で抽出した。水層を 0 で、1 N HCl で塩基性化し ( pH 約 5 ) 、EtOAc ( 2 x 50 ml ) に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して酸 ( 0 . 45 g 、 85% ) を得た。<sup>1</sup>H

50

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.61 (s, 6H)、2.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、4.65 (br s, 3H)、6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)。; MS (EI) m/z: 238.1 (M + 1)。

## 【0208】

以下の化合物を、適切な中間体から典型的な実施例 I 1 と同様の方法で調製した。

## 【0209】

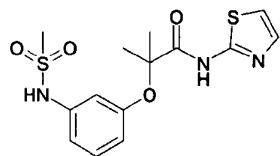
## 【表 5】

## 実施例

## 構造

## IUPAC名及び分析データ

I2

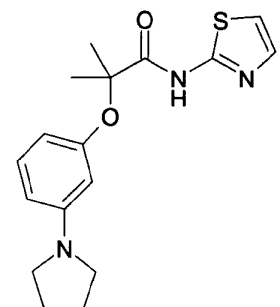


2-(3-メタンスルホニルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.64 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 6.67 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 10.75 (bs, 1H)

MS (EI) m/z: 356.1 (M + 1).

I3

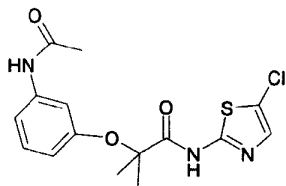


2-メチル-2-(3-ピロリジン-1-イル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.62 (s, 6H), 1.99 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 6.14 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 10.20 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 332.2 (M + 1).

I4

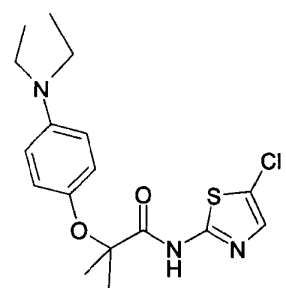


2-(3-アセチルアミノ-フェノキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.60 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 5H), 10.10 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 354.0 (M + 1).

I5



N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-ジエチルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.51 (s, 6H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 6.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H).

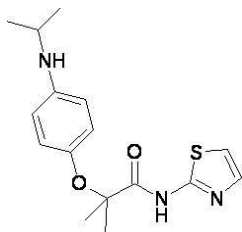
MS (EI) m/z: 368.0 (M + 1).

## 【0210】

2-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド:

## 【0211】

## 【化 3 8】



## 【0 2 1 2】

アミド形成を、実施例 A 1 で用いた手順により実施した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 6H)、1.52 (s, 6H)、3.38 (bs, 1H)、3.57 (m, 1H)、6.50 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H)、6.81 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H)、7.02 (d,  $J = 3.5\text{ Hz}$ , 1H)、7.49 (d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , 1H)、10.2 (bs, 1H)。MS (EI)  $m/z$ : 320.2 ( $M + 1$ )。

10

## 【0 2 1 3】

2-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミドの合成に用いる2-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルの調製を以下で説明する。

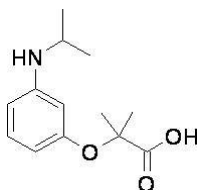
## 【0 2 1 4】

2-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル:

20

## 【0 2 1 5】

## 【化 3 9】



## 【0 2 1 6】

1, 2-ジクロロエタン (3 ml) の中の 2-(3-アミノ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (0.2 g、0.89 ミリモル) の溶液に、アセトン (6.6 ml、89.6 ミリモル) 及び酢酸 (0.053 g、0.89 ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 に冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.266 g、1.25 ミリモル) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  でクエンチし、DCM (20 ml) に抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル ( $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ ) で精製して 0.14 g (60%) の 2-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを得た。これを、典型的な手順 A 1 を用いて加水分解し、そのまま次のステップで使用了。

30

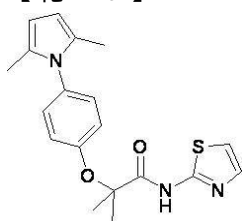
## 【0 2 1 7】

2-[4-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-フェノキシ]-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド:

40

## 【0 2 1 8】

## 【化 4 0】



50

## 【0219】

2 - [ 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェノキシ ] - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミドを、実施例 A 1 の手順を用いて調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 66 ( s , 6 H )、2 . 02 ( s , 6 H )、5 . 89 ( bs , 2 H )、7 . 01 ~ 7 . 05 ( m , 3 H )、7 . 14 ( d , J = 8 . 8 Hz , 2 H )、7 . 50 ( d , J = 3 . 6 Hz , 1 H )、10 . 05 ( bs , 1 H )。 , MS ( EI ) m / z : 356 . 2 ( M + 1 )。

## 【0220】

2 - [ 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェノキシ ] - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミドを合成するために使用する 2 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェノキシ ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの調製を以下で説明する。

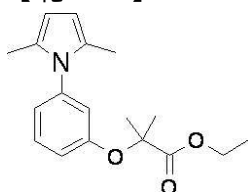
10

## 【0221】

2 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェノキシ ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル :

## 【0222】

## 【化41】



20

## 【0223】

2 - ( 3 - アミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 52 g、2 . 36 ミリモル ) をトルエン ( 2 ml ) に溶解し、この溶液にアセチルアセトン ( 0 . 53 m、4 . 4 ミリモル ) を加えた。得られた混合物をディーンスターク装置 ( Dean-Stack apparatus ) を用いて 6 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムにより精製して 2 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェノキシ ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 5 g、71 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . ) : 1 . 24 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H )、1 . 57 ( s , 6 H )、2 . 02 ( s , 6 H )、4 . 23 ( q , J = 7 . 2 Hz , 2 H )、5 . 88 ( s , 2 H )、6 . 71 ( s , 1 H )、6 . 83 ~ 6 . 91 ( m , 2 H )、7 . 26 ~ 7 . 33 ( m , 1 H )。 ; MS ( EI ) m / z : 302 ( M + 1 )。

30

## 【0224】

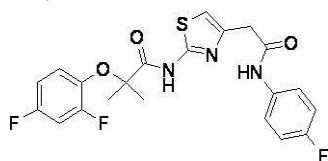
合成タイプ - J

## [ 実施例 J 1 ]

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド :

## 【0225】

## 【化42】



40

## 【0226】

DCM 中の { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオンイルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ( 0 . 15 g、0 . 42 ミリモル ) 及び HOBt ( 0 . 067 g、0 . 5 ミリモル ) の溶液に、4 - F - アニリン ( 0 . 048 ml、0 . 50 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 069 ml、0 . 5 ミリモル ) を加えた

50

。得られた混合物を25℃で30分間攪拌し、0℃でEDCI(0.099g、0.5ミリモル)を加え、反応混合物を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を水(2ml)でクエンチし、次いでDCM(20ml)に抽出し、ブライン(5ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルで精製して2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-プロピオンアミド(0.14g、74%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.6(s, 6H)、3.80(s, 2H)、6.84~6.91(m, 2H)、6.92~7.04(m, 3H)、7.06~7.14(m, 1H)、7.45~7.49(m, 2H)。MS(EI) m/z 450.1(M+1)。

10

## 【0227】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例J1と同様の方法で調製した。

## 【0228】

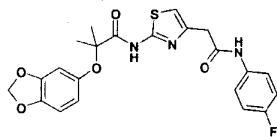
【表 6】

実施例

構造

IUPAC名及び分析データ

J2

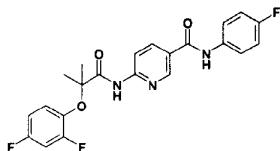


2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-{4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-プロピオンアミド.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.6 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.46 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (t, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H).

MS (EI) *m/z* 458.1 (M+1).

J3

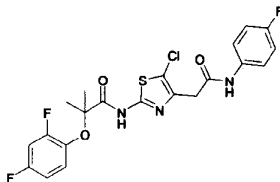


6-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-N-(4-フルオロ-フェニル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.6 (s, 6H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.90 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H).

MS (EI) *m/z*: 430 (M+1).

J4

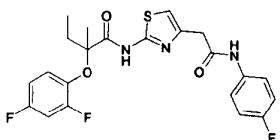


N-{5-クロロ-4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.6 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H).

MS (EI) *m/z*: 484 (M+1).

J5

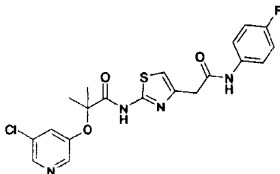


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-ブチルアミド.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.88-1.93 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 6.61-6.64 (m, 2H); 6.83-6.88 (m, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

MS (EI) *m/z*: 464.10 (M + 1).

J6



2-(5-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-N-{4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-プロピオンアミド.

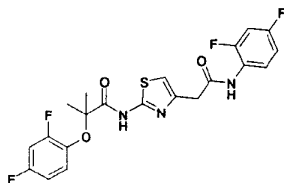
10

20

30

40

J7



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.62 (s, 6H), 3.76 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.99 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 8.25-8.28 (m, 2H), 8.42 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H).

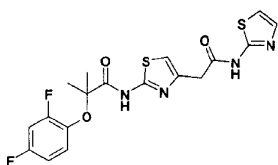
MS (EI)  $m/z$  449 ( $M+1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(2,4-ジフルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 3.81 (s, 2H), 6.80-6.86 (m, 4H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 8.25-8.31 (m, 1H).

MS (EI)  $m/z$  468.1 ( $M+1$ ).

J8

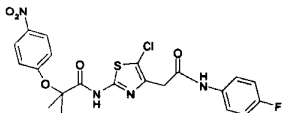


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-[4-(チアゾール-2-イルカルバモイルメチル)-チアゾール-2-イル]-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.6 (s, 6H), 3.94 (s, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$  439 ( $M+1$ ).

J9

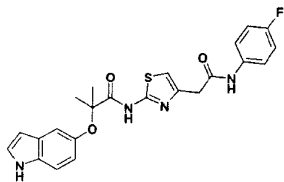


N-{5-クロロ-4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-2-(4-ニトロ-フェノキシ)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.84 (bs, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 9.65 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 493.1 ( $M + 1$ ).

J10

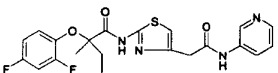


N-{4-[(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-2-(1H-インドール-5-イルオキシ)-2-メチル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.58 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44 (m, 2H).

MS (EI)  $m/z$  453.1 ( $M+1$ ).

J11



2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-N-[4-(ピリジン-3-イルカルバモイルメチル)-チアゾール-2-イル]-ブチルアミド.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO): 0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.96-1.97 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.96-6.97 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 8.02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 447.00 ( $M + 1$ ).

【 0 2 2 9 】

合成タイプ - K

[ 実施例 K 1 ]

3 - [ 1 - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エトキシ ] - 安息香酸 :

10

20

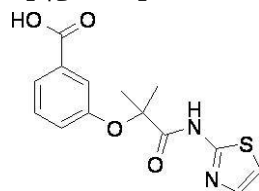
30

40

50

【 0 2 3 0 】

【 化 4 3 】



【 0 2 3 1 】

DCM (2 ml) 中の 3 - [ 1 - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エトキシ ] - 安息香酸 tert - ブチルエステル (0.1 g、0.275 ミリモル) の溶液に、DCM (3 ml) 中の TFA (3 ml) の溶液を 0、15 分間で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、DCM (10 ml) で希釈し、ブライン (2 × 4 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をヘキサンで磨砕して白色固体を得、ろ過し、乾燥して 3 - [ 1 - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エトキシ ] - 安息香酸 (0.06 g、85%) を得た。3 - [ 1 - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エトキシ ] - 安息香酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.59 (s, 6H)、7.02 (m, 2H)、7.27 (m, 1H)、7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、12.64 (bs, 1H)。MS (EI) m/z: 307.0 (M + 1)。融点: 166 ~ 168。

10

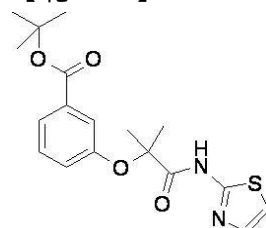
20

【 0 2 3 2 】

3 - [ 1 - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エトキシ ] - 安息香酸の合成に使用するための 3 - [ 1 - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エトキシ ] - 安息香酸 tert - ブチルエステルの調製は、適切な前駆体を用いて、実施例 A 1 と同じようにする。

【 0 2 3 3 】

【 化 4 4 】



30

【 0 2 3 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.57 (s, 9H)、1.62 (s, 6H)、7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 3.6, 1H)、7.60 (1H)、7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。MS (EI) m/z: 363.0 (M + 1)。

【 0 2 3 5 】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 K 1 と同様の方法で調製した。

40

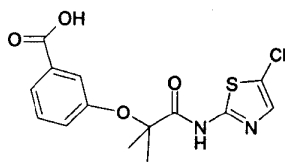
【 0 2 3 6 】



【表 7】

実施例  
K2

構造

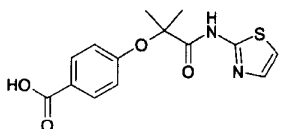


IUPAC名及び分析データ

3-[1-(5-クロロ-チアゾール-2-イルカルバモイル)-1-メチル-エトキシ]-安息香酸.

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.59 (s, 6H), 7.10 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H).MS (EI)  $m/z$ : 339.1 (M - 1).

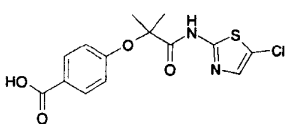
K3



4-[1-メチル-1-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸.

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.73 (s, 6H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).MS (EI)  $m/z$ : 304.8 (M - 1).

K4



4-[1-(5-クロロ-チアゾール-2-イルカルバモイル)-1-メチル-エトキシ]-安息香酸.

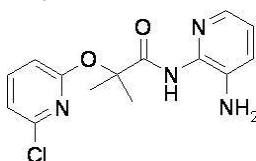
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70 (s, 6H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).MS (EI)  $m/z$ : 338.7 (M - 1).

【 0 2 3 7 】

N - ( 3 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド :

【 0 2 3 8 】

【 化 4 5 】



【 0 2 3 9 】

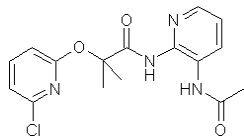
2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸 ( 0 . 5 3 g、2 . 4 ミリモル ) 及び 2 , 3 - ジアミノピリジン ( 0 . 2 6 8 g、2 . 4 ミリモル ) を、0 に冷却した DMF ( 5 m l ) に溶解し、EDCI ( 0 . 6 2 g、3 . 2 ミリモル ) を加え 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc ( 3 0 m l ) に抽出し、ブライン ( 2 × 1 0 m l ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。生成物をシリカゲルで精製して N - ( 3 - アミノピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ( 0 . 5 4 g、7 2 % ) を得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 4 . 8 4 ( b r s , 2 H )、6 . 6 7 ( d d ,  $J = 4 . 8$  及び 7 . 6 H z , 1 H )、6 . 7 8 ( d ,  $J = 8 . 4$  H z , 1 H )、7 . 0 2 ( d ,  $J = 8 .$  H z , 1 H )、7 . 4 0 ( d ,  $J = 8 .$  H z , 1 H )、7 . 6 1 ( d ,  $J = 8$  H z , 1 H )、7 . 9 9 6 ( d d ,  $J = 4 . 8$  H z 及び 7 . 6 H z , 1 H )。MS ( EI )  $m/z$  : 3 0 7 ( M + 1 )。

【 0 2 4 0 】

N - ( 3 - アセチルアミノ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチルプロピオンアミド :

【 0 2 4 1 】

## 【化 4 6】



## 【0 2 4 2】

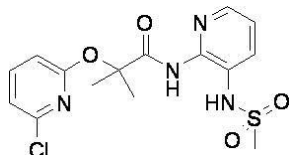
塩化アセチルを用いてN-(3-アミノ-ピリジン-2-イル)-2-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-メチルプロピオンアミドをアセチル化してN-(3-アセチルアミノ-ピリジン-2-イル)-2-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)-2-メチルプロピオンアミドを得る。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): ) 10  
 : 1.79(s, 6H)、2.12(s, 3H)、6.83(d, 1H, J=8Hz)、6.90(d, 1H, J=8Hz)、7.25(t, 1H, J=8Hz)、7.54(t, 1H, J=8Hz)、7.85(brs, 1H)、8.14(d, 1H, J=8Hz)、8.26(d, 1H, J=8Hz)、9.61(brs, 1H)。MS(EI) m/z: 349(M+1)。融点: 185。

## 【0 2 4 3】

2-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-N-(3-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオンアミド:

## 【0 2 4 4】

## 【化 4 7】



## 【0 2 4 5】

DCM(5ml)中の0 でのN-(3-アミノ-ピリジン-2-イル)-2-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-メチルプロピオンアミド(0.15g、4.9ミリモル)及びピリジン(0.042g、5.3ミリモル)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.06g、0.04ml、5.3ミリモル)を5分間かけて滴下した。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を水(2ml)でクエンチし、DCM(20ml)に抽出し、ブライン(5ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗製物質をフラッシュカラムにより精製して2-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-N-(3-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-2-イル)-2-メチル-プロピオンアミド(0.08g、5%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): : 1.790(s, 6H)、2.87(s, 3H)、6.67(t, 1H, J=8Hz)、6.78(d, 1H, J=8Hz)、6.91(d, 1H, J=8Hz)、7.18(d, 1H, J=8Hz)、7.57(t, 1H, J=8Hz)、8.69(d, 1H, J=8Hz)、9.11(brs, 1H)。MS(EI) m/z: 385(M+1)。

## 【0 2 4 6】

合成タイプ-L

## [実施例 L 1]

1-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-シクロプロパンカルボン酸、チアゾール-2-イルアミド:

## 【0 2 4 7】

## 【化 4 8】



10

20

30

40

50

## 【 0 2 4 8 】

1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸、チアゾール - 2 - イルアミドの調製は、前駆体として 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸を用いて、実施例 A 1 と同じようにする。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.36 ~ 1.39 ( q, 2 H )、1.74 ~ 1.77 ( q, 2 H )、6.75 ~ 6.80 ( m, 1 H )、6.87 ~ 6.92 ( m, 2 H )、6.94 ~ 6.97 ( m, 1 H )、7.00 ( d, J = 3.2 Hz, 1 H )、7.44 ( d, J = 3.6 Hz, 1 H )、9.9 ( bs, 1 H )。 , MS ( EI ) m/z : 296.9 ( M + 1 )。

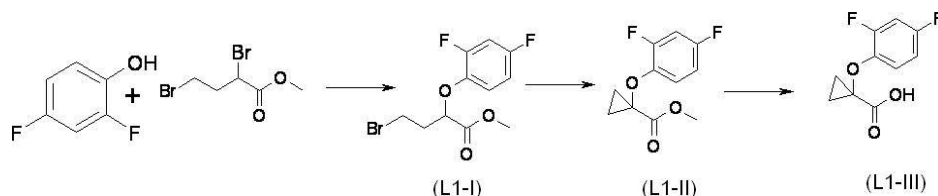
## 【 0 2 4 9 】

10

実施例 L 1 で用いた 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸の調製を以下で説明する。

## 【 0 2 5 0 】

## 【 化 4 9 】



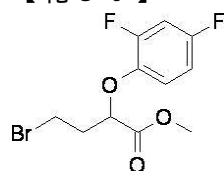
## 【 0 2 5 1 】

20

4 - ブロモ - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 酪酸メチルエステル ( L 1 - I ) :

## 【 0 2 5 2 】

## 【 化 5 0 】



## 【 0 2 5 3 】

30

DMF ( 5 m l ) 中の 2 , 4 - ジフルオロフェノール ( 0 . 3 5 g 、 2 . 7 3 ミリモル ) の溶液に、炭酸カリウム ( 0 . 3 8 g 、 2 . 7 3 ミリモル ) 及び 2 , 4 - ジブromo - 酪酸メチルエステル ( 0 . 7 1 g 、 2 . 7 4 ミリモル ) を加え、60 で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。次いでこれを EtOAc ( 30 m l ) に抽出し、ブライン ( 2 × 10 m l ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、シリカゲルで精製して 4 - ブロモ - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 酪酸メチルエステル ( 0 . 5 2 g 、 6 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.2.42 ~ 2.56 ( m, 2 H )、3.53 ~ 3.71 ( m, 2 H )、3.77 ( s, 3 H )、4.81 ( dd, J = 3.6 及び 8.8 Hz, 1 H )、6.72 ~ 6.80 ( m, 1 H )、6.85 ~ 6.90 ( m, 1 H )、6.95 ~ 7.02 ( m, 1 H )。

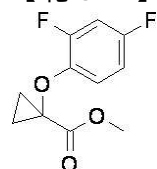
40

## 【 0 2 5 4 】

1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル ( L 1 - II ) :

## 【 0 2 5 5 】

## 【 化 5 1 】



50

## 【0256】

THF (40 ml) 中の 4 - ブロモ - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 酪酸メチルエステル ( 3 . 167 g、10 . 29 ミリモル ) の溶液を、THF ( 20 ml ) 中のカリウム *tert* ブトキシド ( 1 . 148 g、10 . 26 ミリモル ) の懸濁液に加え、反応混合物を 60 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ブライン ( 5 ml ) でクエンチし、エーテル ( 50 ml ) に抽出し、ブライン ( 2 × 5 ml ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物、1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル ( 1 . 9 g、81 % ) を得、これを、そのまま次のステップで使用した。

## 【0257】

1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸 ( L 1 - III )

:

## 【0258】

## 【化52】



## 【0259】

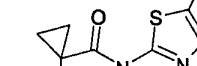
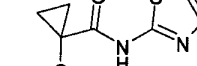
THF ( 20 ml ) 中の 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル ( 1 . 89 g、8 . 28 ミリモル ) の溶液に、水 ( 5 ml ) 中の LiOH ( 0 . 86 g、20 . 7 ミリモル ) の溶液を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、1 N HCl で酸性化し ( pH 約 2 )、酢酸エチル ( 70 ml ) に抽出し、ブライン ( 2 × 10 ml ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - シクロプロパンカルボン酸 ( 1 . 16 g、66 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 46 ( dd, J = 5 . 6 及び 9 . 2 Hz, 1 H )、1 . 71 ( dd, J = 5 . 6 及び 9 . 2 Hz, 1 H )、2 . 27 ~ 2 . 31 ( m, 1 H )、3 . 97 ~ 4 . 0 ( m, 1 H )、4 . 85 ( t, J = 5 . 6 Hz, 1 H )、6 . 77 ~ 8 . 3 ( m, 1 H )、6 . 85 ~ 6 . 92 ( m, 1 H )、7 . 0 ~ 7 . 06 ( m, 1 H )。

## 【0260】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 L 1 と同様の方法で調製した。

## 【0261】

【表 8】

実施例	構造	IUPAC名及び分析データ
L2		1-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-シクロ プロパンカルボン酸, (5-クロロ-チア ソール-2-イル)-アミド.
L3		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): d 1.38-1.40 (q, 2H), 1.72-1.74 (q, 2H), 3.5 (bs, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.88-6.98 (m, 2H), 9.58 (bs, 1H). MS (EI) <i>m/z</i> : 330.9 (M + 1). (5-クロロ-2-[[1-(2,4-ジフルオロ-フェノ キシ)-シクロプロパンカルボニル]-アミ ノ}-チアゾール-4-イル)-酢酸. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): d 1.38-1.40 (q, 2H), 1.72-1.74 (q, 2H), 3.6 (s, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H). MS (EI) <i>m/z</i> : 388.9 (M + 1).

10

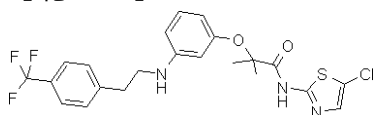
【 0 2 6 2 】

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオンアミド :

20

【 0 2 6 3 】

【化 5 3】



【 0 2 6 4 】

DCM (5 ml) 中の 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオン酸 ( 0 . 0 7 5 g 、 0 . 2 0 4 ミリモル ) の溶液に、0 でトリエチルアミン ( 0 . 0 3 4 ml 、 0 . 2 4 ミリモル ) 及び HOBt ( 0 . 0 . 0 3 7 g 、 0 . 2 4 ミリモル ) を加えた。この温度で 5 分間攪拌した後、2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール ( 0 . 0 4 1 g 、 0 . 2 8 5 ミリモル ) を加え、続いて EDCI ( 0 . 0 4 7 g 、 0 . 2 4 4 ミリモル ) を加えた。得られた溶液を 1 2 時間攪拌し、次いで飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 ( 1 5 ml ) でクエンチした。水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 5 0 ml ) で抽出した。有機相を 2 % HCl ( 5 0 ml ) 、ブライン ( 5 0 ml ) で逐次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 5 酢酸エチル : ヘキサン ) により精製して N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオンアミド ( 0 . 0 3 g 、 3 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 5 9 ( s , 6 H ) 、 2 . 9 6 ( t , J = 6 . 8 Hz , 2 H ) 、 3 . 3 9 ( bs , 2 H ) 、 3 . 7 ( bs , 1 H ) 、 6 . 1 8 ( s , 1 H ) 、 6 . 2 6 ~ 6 . 3 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 7 ( m , 1 H ) 、 7 . 3 1 ( m , 2 H ) 、 7 . 5 8 ( d , J = 8 Hz , 2 H ) 、 1 0 . 0 ( s , 1 H ) 。 , MS ( EI ) m / z : 4 8 4 . 1 ( M + 1 ) 。

30

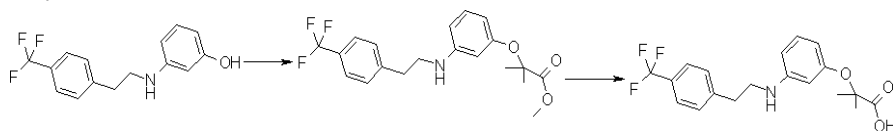
40

【 0 2 6 5 】

典型的な実施例で用いた 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオン酸の調製を以下で説明する。

【 0 2 6 6 】

## 【化54】



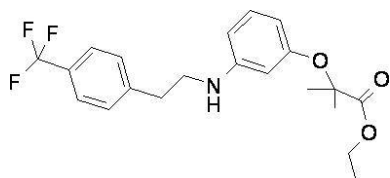
## 【0267】

2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステル :

## 【0268】

10

## 【化55】



## 【0269】

アセトニトリル ( 5 m l ) 中の 2 - ( 3 - アミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 2 5 g 、 1 . 1 1 ミリモル ) の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 1 3 1 g 、 1 . 2 4 ミリモル ) 及び 1 - ( 2 - ヨード - エチル ) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン ( 0 . 3 7 2 g 、 1 . 2 4 ミリモル ) を加えた。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチル ( 7 5 m l ) に抽出し、ブライン ( 2 × 1 0 m l ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 5 酢酸エチル : ヘキサン ) により精製して 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 1 9 g 、 4 3 % ) を得た。

20

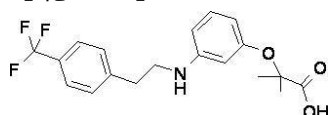
## 【0270】

2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオン酸 :

## 【0271】

30

## 【化56】



## 【0272】

THF ( 1 5 m l ) 中の 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 2 4 g 、 0 . 6 0 8 ミリモル ) の溶液に、水 ( 3 . 4 m l ) 中の  $\text{LiOH}$  ( 0 . 1 2 7 g 、 3 . 0 3 ミリモル ) の溶液を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) で希釈し、0 に冷却し、1 N  $\text{HCl}$  で酸性化した ( pH 約 3 ~ 4 ) 。有機相をブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して 2 - メチル - 2 - { 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオン酸 ( 0 . 0 7 5 g 、 3 3 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 5 8 8 ( s , 6 H ) 、 2 . 9 7 ( t ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 3 . 4 1 ( t ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 6 . 2 2 ( s , 1 H ) 、 6 . 3 0 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 6 . 3 7 ( d ,  $J = 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 0 8 ( t ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 3 2 ( d ,  $J = 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 7 . 5 7 ( d ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。

40

## 【0273】

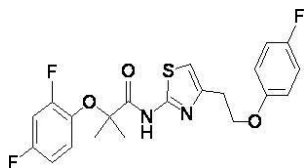
合成タイプ - M

50

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチルプロピオンアミド :

【 0 2 7 4 】

【 化 5 7 】



【 0 2 7 5 】

10

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミドの調製は、前駆体の1つとして4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イルアミンを用いて、実施例 A 1 と同じようにする。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 5 6 ( s , 6 H ) 、 3 . 1 4 ( t , 2 H ) 、 4 . 2 4 ( t , 2 H ) 、 6 . 7 5 ( s , 1 H ) 、 6 . 8 2 ~ 6 . 8 6 ( m , 3 H ) 、 6 . 8 9 ~ 6 . 9 3 ( m , 1 H ) 、 6 . 9 4 ~ 6 . 9 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 2 ~ 7 . 0 8 ( m , 1 H ) 。 1 0 . 1 ( b r s , 1 H ) 。 , M S ( E I ) m / z : 4 3 6 . 8 ( M + 1 ) 。

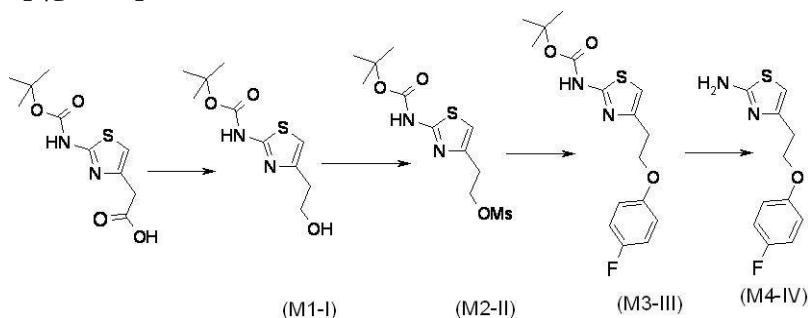
【 0 2 7 6 】

実施例 M 1 で用いた 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イルアミンの調製を以下で説明する。

20

【 0 2 7 7 】

【 化 5 8 】



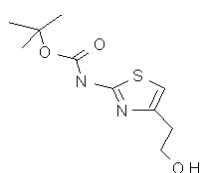
30

【 0 2 7 8 】

[ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( M 1 - I ) :

【 0 2 7 9 】

【 化 5 9 】



40

【 0 2 8 0 】

E t O H ( 5 0 m l ) 中の ( 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - 酢酸エチルエステル ( 4 g 、 1 3 . 9 ミリモル ) の溶液に、0 で N a B H <sub>4</sub> ( 1 . 5 9 g 、 4 1 . 9 ミリモル ) を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチル ( 1 5 0 m l ) に抽出し、ブライン ( 2 × 3 0 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。蒸発させた後、残留物を分取クロマトグラフィー ( 1 : 3 E t O A c : ヘキサン ) により精製して [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 2 . 2 g 、 6 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . ) : 1 . 5 3 ( s , 9 H ) 、 2 . 8 7 ( t , J

50

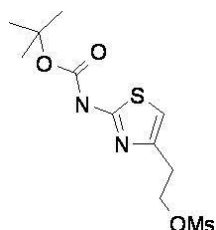
- = 5.2 (2H)、3.90 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、6.55 (s, 1H)。  
MS (EI) m/z : 245 (M + 1)。

【0281】

メタンスルホン酸 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - エチルエステル (M1 - II) :

【0282】

【化60】



10

【0283】

DCM (50 ml) 中の [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5 g、20 ミリモル) 及びトリエチルアミン (5.8 ml、40 ミリモル) の溶液に、メタンスルホンクロリド (1.9 ml、24 ミリモル) を 10 ~ 15 分間かけて徐々に加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、ブライン (10 ml) でクエンチし、DCM (100 ml) に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、これを短いシリカゲルベッドカラムに通し、濃縮してメタンスルホン酸 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - エチルエステル (6.0 g、90%) を得、これを、さらに精製することなく次のステップでそのまま使用した。

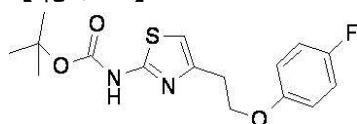
20

【0284】

{ 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - チアゾール - 2 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (M1 - III) :

【0285】

【化61】



30

【0286】

トルエン (60 ml) 中のメタンスルホン酸 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - エチルエステル (6.0 g、18 ミリモル) 及び 4 - フルオロフェノール (5.21 g、46 ミリモル) の混合物に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.7 g、55 ミリモル) を加え、80 °C で 18 時間加熱した。反応混合物をろ過して固体残留物を除去し、酢酸エチル (50 ml) で洗浄し、一緒にした有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を 1 : 10 EtOAc 及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して {4 - [2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - チアゾール - 2 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2.56 g、40%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (s, 9H)、3.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、6.21 (s, 1H)、6.811 ~ 6.84 (m, 2H)、6.95 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。8.28 (br s, 1H)。MS (EI) m/z : 338.89 (M + 1)。

40

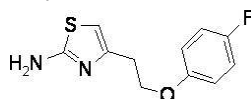
【0287】

4 - [2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] チアゾール - 2 - イルアミン (M1 - IV) :

【0288】



## 【化 6 2】



## 【0289】

TFA (12 ml) を、DCM (100 ml) 中の 0 での { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル エステル ( 2 . 55 g、7 . 5 ミリモル ) の溶液に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 15 ml ) でクエンチし、DCM に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で蒸発させて 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イルアミン ( 1 . 55 g、86 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 3 . 0 ( t, J = 6 . 8 Hz, 2 H)、4 . 20 ( t, J = 6 . 8 Hz, 2 H)、4 . 88 ( br s, 2 H)、6 . 26 ( s, 1 H)、6 . 83 ~ 6 . 86 ( m, 2 H)、6 . 94 ~ 6 . 98 ( m, 2 H)。

10

## 【0290】

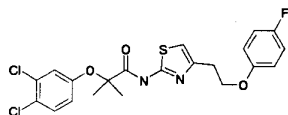
以下の化合物を、適切な中間体から実施例 M 1 と同様の方法で調製した。

## 【0291】

## 【表 9】

実施例  
M2

構造



IUPAC名及び分析データ

2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-N-{4-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-チアゾール-2-イル}-2-メチル-プロピオンアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.61 (s, 6H), 3.15 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.82-6.87 (m, 3H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, 2.8Hz) ; 7.39 (d, 1H, 8Hz), 9.87 (brs, 1H).

MS (EI) m/z: 468.7 (M + 1).

20

30

## 【0292】

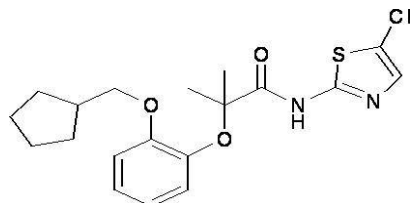
合成タイプ - N

## [ 実施例 N 1 ]

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシ - フェノキシ ) - 2 - メチルプロピオンアミド :

## 【0293】

## 【化 6 3】



40

## 【0294】

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ( N ) の調製は、前駆体の 1 つとして 2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシフェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸を用いて、典型的な実施例 ( A ) と同じようにする。<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 1 . 21 ~ 1 . 25 ( m, 4 H)、1 . 45 ~ 1 . 48 ( m, 2 H)、1 . 54 ( s, 6 H)、1 . 70 ~ 1

50

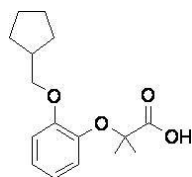
． 7 5 ( m , 2 H ) 、 2 . 4 5 ~ 2 . 4 9 ( m , 1 H ) 、 3 . 8 9 ~ 3 . 9 1 ( d , 2 H ) 、 6 . 8 7 ~ 6 . 9 4 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 5 ~ 7 . 1 1 ( m , 2 H ) 、 7 . 2 9 ( s , 1 H ) 、 1 0 . 8 2 ( s , 1 H ) 。 , M S ( E I ) m / z : 3 9 5 ( M + 1 )

【 0 2 9 5 】

2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸 :

【 0 2 9 6 】

【 化 6 4 】



10

【 0 2 9 7 】

T H F ( 5 m l ) 中のカタコール(catacol) ( 0 . 5 g 、 4 . 5 4 ミリモル ) 、トリフェニルホスフィン ( 1 . 7 9 g 、 6 . 8 ミリモル ) 及びシクロペンチルメタノール ( 0 . 6 8 g 、 6 . 8 ミリモル ) の溶液に、D I A D ( 1 . 3 7 g 、 6 . 8 ミリモル ) を 0 で 1 0 ~ 1 5 分間かけて滴下した。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、ブライン ( 5 m l ) でクエンチし、E t O A c ( 2 x 2 0 m l ) に抽出し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物。D M S O ( 2 m l ) 中の 2 - シクロペンチルメトキシ - フェノール ( 0 . 1 g 、 0 . 5 2 ミリモル ) 及び 2 - プロモイソブチレートエチルエステル ( 0 . 1 5 g 、 0 . 7 8 ミリモル ) の溶液に、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 2 5 g 、 0 . 7 8 ミリモル ) を加え、6 0 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1 0 m l の水に注加し、E t O A c ( 2 x 2 0 m l ) に抽出し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して 2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル ( 0 . 1 g 、 6 3 % ) を得た。典型的な実施例の方法 ( A 1 - II ) を用いて、これを加水分解して 2 - ( 2 - シクロペンチルメトキシ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオン酸を得た。

20

【 0 2 9 8 】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 N 1 と同様の方法で調製した。

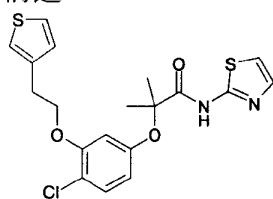
【 0 2 9 9 】

30

## 【表 10】

実施例  
N2

構造



IUPAC名及び分析データ

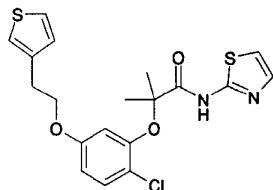
2-[4-クロロ-3-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-フェノキシ]-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.66 (s, 6H), 3.11 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 6.64-6.66 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H); 7.07 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H); 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 10.40 (bs, 1H);

MS (EI) m/z 423 (M+1).

10

N3



2-[2-クロロ-5-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-フェノキシ]-2-メチル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.66 (s, 6H), 3.16 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.51 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.48 (d, J = 3.2, 1H), 10.15 (bs, 1H);

MS (EI) m/z 423 (M+1)

20

## 【0300】

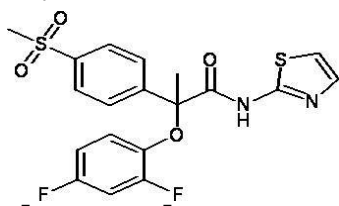
合成タイプ - O

## 【実施例01】

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

## 【0301】

## 【化65】



30

## 【0302】

二塩化メチレン ( 10 m l ) 中の 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオン酸 ( 0 . 184 g、0 . 52 ミリモル )、2 - アミノチアゾール ( 0 . 59 g、0 . 60 ミリモル ) H O B t ( 0 . 070 g、0 . 52 ミリモル ) 及び E D C I ( 0 . 10 g、0 . 52 ミリモル ) の混合物に、トリエチルアミン ( 0 . 06 g、0 . 59 ミリモル ) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、続いて 10 m l 二塩化メチレンで希釈した。反応混合物を水 ( 20 m l ) に注加し、有機層を分離し、水 ( 2 × 20 m l )、ブライン ( 20 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させて残留物を得た。これを、移動相としてヘキサン中の 50 % 酢酸エチルを用いて分取 T L C により精製して所望の化合物 ( 0 . 12 g ) を得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 90 ( s , 3 H )、3 . 08 ( s , 3 H )、6 . 64 ~ 6 . 71 ( m , 2 H )、6 . 94 ( m , 1 H )、7 . 05 ( d , J = 3 . 6 H z , 1 H )、7 . 51 ( d , J = 3 . 6 H z , 1 H )、7 . 86 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H )、8 . 01 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H )、10 . 20 ( s , 1 H )。 ; M S ( E I ) m / z : 439 . 00 ( M + 1 )。 ; 融点 : 89 ~ 90 。

40

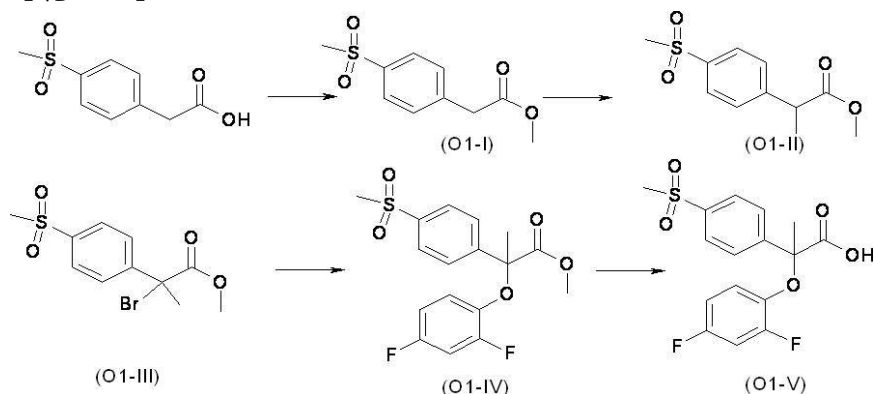
## 【0303】

50

実施例(〇)で用いた2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオン酸の調製を以下で説明する。

【0304】

【化66】



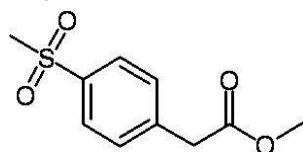
10

【0305】

(4-メタンスルホニル-フェニル)-酢酸メチルエステル(O1-I):

【0306】

【化67】



20

【0307】

メタノール(300ml)中の(4-メタンスルホニル-フェニル)-酢酸(25g、116.69ミリモル)の溶液を触媒量の硫酸(2ml)で処理した。反応混合物を24時間還流させた。次いで溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル(200ml)に溶解させ、有機層を水(2×100ml)、ブライン(100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して(4-メタンスルホニル-フェニル)-酢酸メチルエステル(26.37g、99%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.06(s, 3H)、3.73(s, 3H)、7.50(d, J=8.4Hz, 2H)、7.91(d, J=8.4Hz, 2H)。

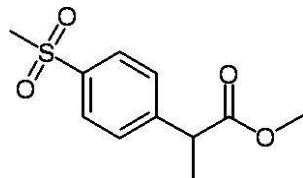
30

【0308】

2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(O1-II)

【0309】

【化68】



40

【0310】

THF(10ml)中のジイソプロピルアミド(0.46g、4.56ミリモル)の溶液に、n-ブチルリチウム(3ml、1.6M、4.80ミリモル)を窒素雰囲気下、-78℃で滴下し、30分間攪拌した。これに、(4-メタンスルホニル-フェニル)-酢酸メチルエステル(1.0g、4.38ミリモル)及び1,3ジメチル3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミドン(3.17g、27.75ミリモル)の溶液を徐々に加え、-78℃で1時間攪拌し、続いてTHF中のヨードメタンの溶液(1.14g、10ml中に8.03ミリモル)を滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物を室温にし、終夜攪拌した。次いで、反応混合物を水(40ml)に攪拌しながら注加し、THFを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル(2×25ml)で抽出し、有機層を水(2×20

50

m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して油状の残留物を得た。これを、溶離液としてヘキサン中の 50 % 酢酸エチルを用いて、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製して 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (0.94 g、88.5 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H)、3.06 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、3.83 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、

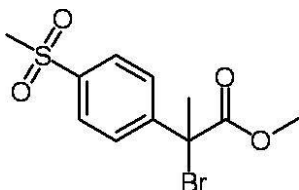
【0311】

2 - ブロモ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (O1 - III)

10

【0312】

【化69】



【0313】

四塩化炭素 (75 ml) 中の 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (0.939 g、0.388 ミリモル)、N - ブロモスクシンイミド (0.69 g、3.88 ミリモル) 及び触媒量の過酸化ベンゾイル (0.01 g) の混合物を窒素雰囲気下で 1 時間還流させ、RM を室温に冷却し、攪拌下で水 (50 ml) に注加し、層を分離し、有機層を水 (2 x 25 ml) で洗浄した。溶媒を除去して 2 - ブロモ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (1.22 g) を白色固体として得た。これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.32 (s, 3H)、3.08 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)、7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

20

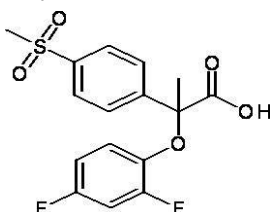
【0314】

2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸 (O1 - V)

30

【0315】

【化70】



40

【0316】

炭酸カリウム (0.15 g、1.08 ミリモル) を、DMF (5 ml) 中の 2 - ブロモ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル及び 2, 4 - ジフルオロフェノールの混合物に加え、60 ~ 70 °C で 2 ~ 3 時間加熱し、次いで反応混合物を室温に冷却し、水 (25 ml) に注加した。次いでこれを酢酸エチル (2 x 25 ml) で抽出し、有機層を水 (2 x 25 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステルを油状物として得た。これをメタノール (5 ml) との水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml 中に 0.04 g) に取った。この混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物からメタノールを除去し、1 N HCl で酸性化して酢

50

酸エチル (2 × 25 ml) で抽出し、ブライン (20 ml) で洗浄し、溶媒を除去して所望生成物 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.82 (s, 3H)、3.45 (s, 3H)、6.71 ~ 6.75 (m, 1H)、6.81 ~ 6.93 (m, 2H)、7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0317】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 O 1 と同様の方法で調製した。

【0318】

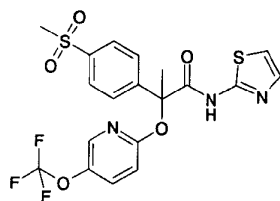
【表 11】

実施例

構造

IUPAC名及び分析データ

O2

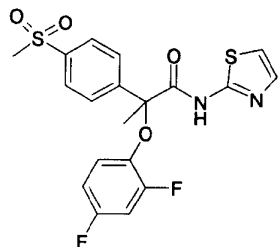


2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-チアゾール-2-イル-2-(5-トリフルオロメトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 2.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.93-7.96 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H).

MS (EI) *m/z*: 472.00 (M + 1).

O3

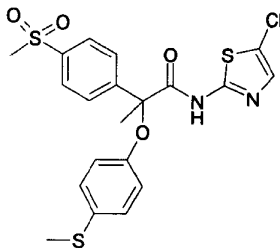


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.90 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.64-6.71 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.20 (s, 1H).

MS (EI) *m/z*: 439.00 (M + 1).

O4

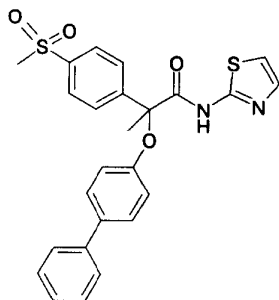


N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.10 (s, 1H).

MS (EI) *m/z*: 483.00 (M + 1).

O5



2-(ビフェニル-4-イルオキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 2.00 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 2H), 10.20 (s, 1H).

MS (EI) *m/z*: 479.10 (M + 1).

融点: 67-68 °C.

10

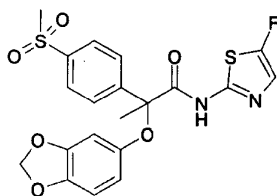
20

30

40

50

O6

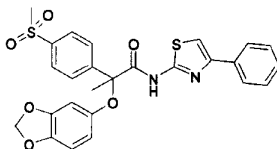


2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-(5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-メタンシルホニル-フェニル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.90 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.22 (dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) 9.85 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 514.90 ( $M + 1$ ).

O7

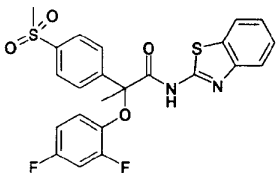


2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-2-(4-メタンシルホニル-フェニル)-N-(4-フェニル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.95 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.28 (dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.35 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.91-7.93 (m, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.41 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 523.80 ( $M + 1$ ).

O8

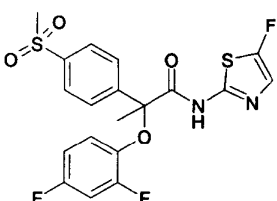


N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-メタンシルホニル-フェニル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.95 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.85 (m, 4H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.25 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 489.00 ( $M + 1$ ).

O9

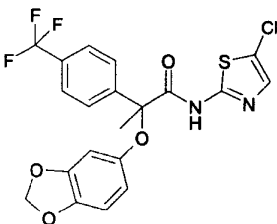


2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-(5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-メタンシルホニル-フェニル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.87 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.62-6.71 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 9.99 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 456.70 ( $M + 1$ ).

O10



2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.91 (s, 3H), 5.95 (s, 2 H), 6.25-6.27 (dd,  $J = 2.4, 8$  Hz,

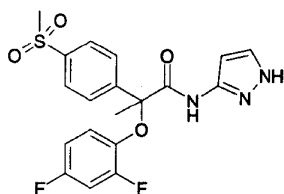
10

20

30

40

O11



1H), 6.34 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.10 (s, 1H).

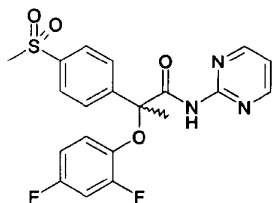
MS (EI)  $m/z$ : 470.7 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.75 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 6.51 (bs, 1H), 6.78-7.07 (m, 4H), 7.34 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.94-8.00 (m, 5H).

10

O12



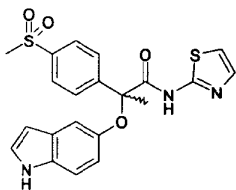
MS (EI)  $m/z$ : 422.00 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-ピリミジン-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.88 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 6.71-6.76 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.67 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 9.61 (s, 1H).

20

O13



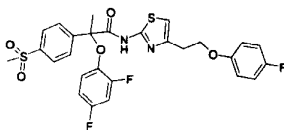
MS (EI)  $m/z$ : 434.0 ( $M + 1$ ).

2-(1H-インドール-5-イルオキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.89 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 6.43-6.44 (m, 1H), 6.70-6.73 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

30

O14



MS (EI)  $m/z$ : 442.00 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-N-{4-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-チアゾール-2-イル}-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオンアミド

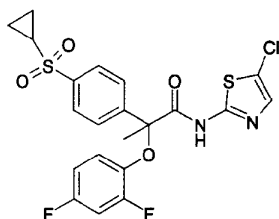
$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.89 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 3H), 6.86 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 8.02 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 10.1 (brs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 577 ( $M + 1$ ).

40



O15

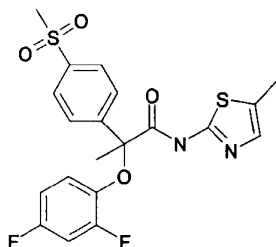


N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.06-1.08 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.70-6.71 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.12 (s, 1H).

10

O16

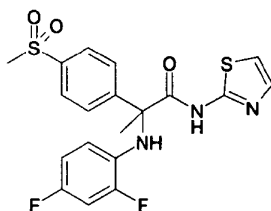


MS (EI)  $m/z$ : 499.0 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンズルホニル-フェニル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), d 1.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.19 (bs, 1H).

O17



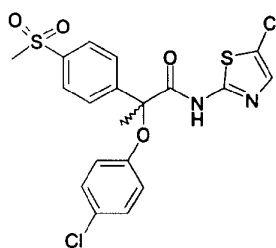
MS (EI)  $m/z$ : 453.00 ( $M + 1$ ).

2-(2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-2-(4-メタンズルホニル-フェニル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.22-6.27 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.03-7.04 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.42-7.43 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.86-7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.96-7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.46 (bs, 1H).

20

O18



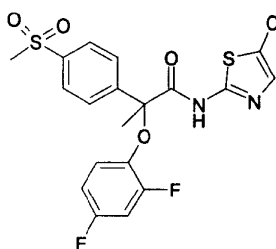
MS (EI)  $m/z$ : ( $M + 1$ ).

2-(4-クロロ-フェノキシ)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(4-メタンズルホニル-フェニル)-プロピオンアミド.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.90 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.00 (s, 1H).

30

O19



MS (EI)  $m/z$ : 471.0 ( $M + 1$ ).

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-メタンズルホニル-フェニル)-プロピオンアミド

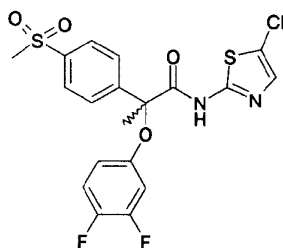
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 1.90 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz,

40

2H), 10.20 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 472.90 ( $M + 1$ ).

O20



N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオンアミド

MS (EI)  $m/z$ : 473.0 ( $M + 1$ ).

10

## 【0319】

合成タイプ - P

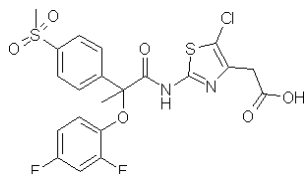
## [ 実施例 P 1 ]

{ 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸

## 【0320】

## 【化71】

20



## 【0321】

THF : エタノール : 水 ( 1 ml + 0 . 3 ml + 0 . 3 ml ) の中の { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニルフェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸メチルエステル ( 0 . 03 g 、 0 . 05 ミリモル ) の溶液に、水酸化リチウム ( 0 . 0046 g 、 0 . 11 ミリモル ) を加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌し、続いて減圧下で溶媒を除去した。残留物を水 ( 15 ml ) に懸濁し、酢酸エチルで抽出して不純物を除去した。水層を 1 N HCl ( 0 . 5 ml ) で酸性化し、酢酸エチル ( 2 × 10 ml ) で抽出した。この酢酸エチル層を水 ( 15 ml ) 、ブライン ( 20 ml ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し固体生成物 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ( 9 mg ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) :

30

1 . 85 ( s , 3 H ) 、 3 . 07 ( s , 3 H ) 、 3 . 72 ( s , 2 H ) 、 6 . 64 ~ 6 . 69 ( m , 2 H ) 、 6 . 89 ~ 6 . 91 ( m , 1 H ) 、 7 . 84 ( d , J = 8 . 4 Hz , 2 H ) 、 8 . 00 ( d , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) 。 MS ( EI )  $m/z$  : 530 . 70 ( $M + 1$ ) 、融点 : 109 ~ 111 。

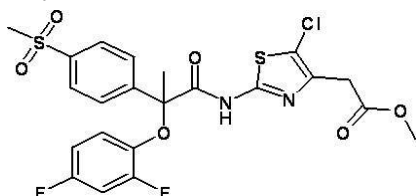
40

## 【0322】

実施例 P 1 で用いた { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸メチルエステルの調製

## 【0323】

## 【化 7 2】



## 【 0 3 2 4 】

二塩化メチレン ( 1 0 m l ) 中の 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオン酸 ( 0 . 1 1 0 g 、 0 . 2 2 ミリモル ) 、  
 ( 2 - アミノ - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル ) - 酢酸メチルエステル ( 0 . 0 7 1  
 g 、 0 . 3 2 ミリモル ) 、 H O B t ( 0 . 0 5 2 g 、 0 . 3 8 ミリモル ) 及び E D C I ( 10  
 0 . 0 7 4 g 、 0 . 3 8 ミリモル ) の混合物に N - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 9 g 、 0  
 . 3 8 ミリモル ) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、続いて 1 0 m l 二塩化  
 メチレンで希釈した。反応混合物を水 ( 2 0 m l ) に注加し、有機層を分離し、水 ( 2 ×  
 2 0 m l ) 、 ブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させ  
 て残留物を得た。これを、移動相としてヘキサン中の 5 0 % 酢酸エチルを用いて分取 T L  
 C により精製して所望の化合物 ( 0 . 3 0 g ) を得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C  
 D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 4 5 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) 、 1 . 9 3 ( s , 3 H ) 、 3 .  
 1 4 ( s , 3 H ) 、 3 . 7 7 ( d , J = 2 . 8 H z , 1 H ) 、 4 . 2 6 ( q , J = 7 . 2  
 H z , 1 H ) 、 6 . 6 9 ~ 6 . 7 7 ( m , 2 H ) 、 6 . 9 6 ~ 7 . 0 2 ( m , 1 H ) 、 7  
 . 8 9 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H ) 、 8 . 0 7 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) 。 ; M S  
 ( E I ) m / z : 5 5 9 . 0 0 ( M + 1 ) 。 20

## 【 0 3 2 5 】

以下の化合物を、適切な中間体から実施例 P 1 と同様の方法で調製した。

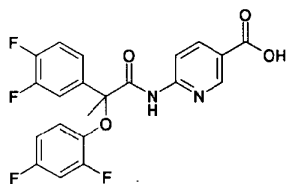
## 【 0 3 2 6 】

## 【表 1 2】

## 実施例 構造

## IUPAC名及び分析データ

P2



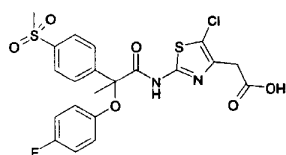
6-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (s, 3H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 8.33-8.37 (m, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 9.01-9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.79 (bs, 1H).

MS (EI) *m/z*: 434.8 (M + 1).

10

P3



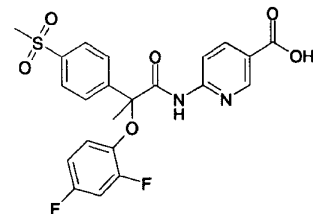
{5-クロロ-2-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-酢酸.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.95 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.70 - 6.73 (m, 2H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 2H), 7.79 - 7.81 (m, 2H), 7.99 - 7.01 (m, 2H), 9.90 (bs, 1H).

MS (EI) *m/z*: (M + 1).

20

P4



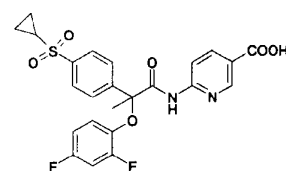
6-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 1.89 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.67 - 6.72 (m, 2H), 6.91 - 6.94 (m, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.31- 8.39 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).

MS (EI) *m/z*: 477.10 (M + 1).

30

P5



6-[2-(4-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05-1.08 (m, 2H), 1.36-1.40 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.45-2.49 (m, 1H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.75 (bs, 1H);

MS (ES+) *m/z* 503.1 (M+1)

MS (EI) *m/z*: 503.10 (M + 1).

40

## 【 0 3 2 7 】

これらに限定されないが、以下の実施例のリストも上記の概略合成法にしたがって合成することができる。

2 - メチル - N - ( チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( ベンゾチオフェン - 5 - イルオキシ ) プロピオンアミド ;

2 - ( ベンゾオキサジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - ( チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;

50

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - [ 2 - ( 2 - チオフェン  
 - 2 - イル - エトキシ ) - フェノキシ ] - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル -  
 プロピオンアミド ;  
 2 - ( ビフェニル - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピ  
 オンアミド ;  
 2 - ( インダン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオ  
 ンアミド ;  
 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - イソオキサゾール - 3 - イル - 2 - メチ  
 ル - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - ( 4 - メチル - ピリミジン  
 - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - メチル - 2 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン  
 - 7 - イルオキシ ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;  
 6 - [ 2 - メチル - 2 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキ  
 サジン - 7 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸メチルエステル ;  
 { 2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピ  
 オニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ]  
 - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] -  
 チアゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニ  
 ルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピ  
 オニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 2 - [ 2 - メチル - 2 - ( ナフタレン - 2 - イルオキシ ) - プロピオニルアミノ ] - チ  
 アゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミ  
 ノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 6 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - ニコチン  
 酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ  
 ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 4 - t e r t - ブチル - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ  
 ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 2 - { [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - シクロヘキサンカルボニル ] - ア  
 ミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メ  
 チル - 4 - チオフェン - 2 - イル - ブチルアミド ;  
 { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 3 - シクロペンチル - 2 - メチル - プロピオ  
 ニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 3 - { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロ  
 ピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - プロピオン酸 ;

10

20

30

40

50

{ 2 - [ 2 - ( 4 - アセチルアミノ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - 5 - クロロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;

2 - メチル - N - チアゾール - 2 - イル - 2 - [ 4 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミノ ) - フェノキシ ] - プロピオンアミド ;

N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 2 - { 4 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチルアミノ ] - フェノキシ } - プロピオンアミド

2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - フルオロ - フェニル ) - アミド ;

6 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ ] - N - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ニコチンアミド ;

2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - { 5 - クロロ - 4 - [ ( 4 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

N - { 4 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

{ 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - エトキシ ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 酢酸

2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド

2 - ( 4 - クロロ - フェニルスルファニル ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ( 5 - フェニル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 6 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 4 - クロロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 6 - クロロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ( 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ピラジン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - [ 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロペンタノン - 3 - イル ) スルホニル - フェニル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ] - プロピオンアミド ;

2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸 ;

6 - [ 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 ;

3 - { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - チアゾール - 4 - イル } - プロピオン酸 ;

3 - { 2 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピオニルアミ

10

20

30

40

50

ノ] - チアゾール - 4 - イル} - プロピオン酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 4 - シクロペンタンスルホニル - フェニル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 2 - ( 4 - シクロプロパンスルホニル - フェニル ) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 ;  
 { 2 - [ 2 - ( 4 - シクロヘキサンスルホニル - フェニル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - プロピオニルアミノ ] - 5 - フルオロ - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 ;

# 【 0 3 2 8 】

グルコキナーゼ活性の測定 :

インビトロでのグルコキナーゼ ( G K ) 活性を共役酵素アッセイ ( Hariharan et al ( 1997 ) Diabetes 46: 11-16参照 ) を用いて測定した。 G K は、第 1 ステップである、 A T P の存在下でのグルコースのグルコース - 6 - リン酸 ( G 6 P ) への転換の触媒作用をする。次いで G 6 P は、グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ ( G 6 P D , glucose-6-phosphate dehydrogenase ) によって 6 - ホスホグルコン酸へ転換 ( N A D を必要とするプロセス ) され、 N A D H の生成がもたらされる。 G K 触媒作用ステップがこの共役酵素プロセスの律速段階であるので、 6 - ホスホグルコン酸及び N A D H の蓄積速度は、 G K によるグルコースリン酸化反応の速度に正比例する。したがって、 G K 触媒反応の速度は、 3 4 0 n m で N A D H 吸光度の増大をモニターすることによって測定することができる。

# 【 0 3 2 9 】

このアッセイは、 Hariharan et al ( 1997 ) , Diabetes 46: 11-16 に概要が示されている手順によって実施する。手短に述べると、試験化合物を、 2 5 m M H E P E S ( p H 7 . 2 ) 、 1 0 m M M g C l <sub>2</sub> 、 1 0 0 m M K C l 、 5 m M A T P 、 2 m M D T T 、 0 . 5 m M N A D 、 1 U / m l ロイコノストック・メセンテロイデス ( Leuconostoc mesenteroides ) G 6 P D 、 0 . 3 U / m l の精製したヒト組み換え G K 、 及び異なる濃度のグルコースを含む反応混合物中でインキュベートする。酵素活性を、時間の関数としての N A D H 吸光度の変化から得た初期反応速度から計算する。

# 【 0 3 3 0 】

式 ( I ) に記載の化合物を、 1 . 0 n M ~ 5 0 0 μ M の濃度範囲で、上記の精製したヒト組み換えグルコキナーゼアッセイで試験する。

# 【 0 3 3 1 】

試験可能な濃度範囲で、それが存在しない場合より高いグルコースリン酸化反応速度が得られれば、その化合物は、グルコキナーゼ活性化因子であると見なされる。

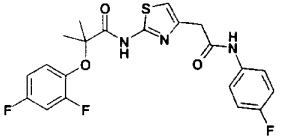
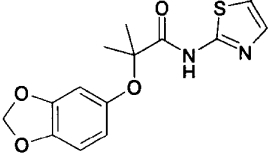
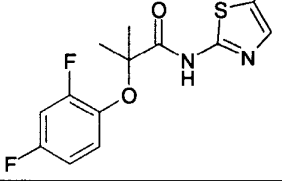
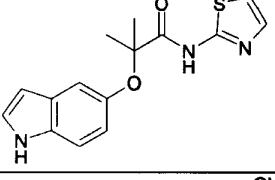
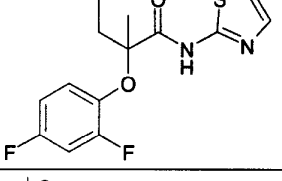
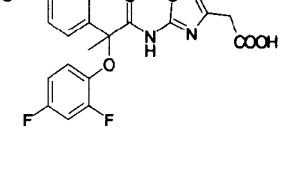
# 【 0 3 3 2 】

本発明のいくつかの代表的な化合物のグルコキナーゼ活性化データを以下の表 1 に示す。これらは例示的なものであり、本発明の範囲又は趣旨を限定すると解釈されるべきではない。

# 【 0 3 3 3 】

【表 1 3】

表 1 : グルコキナーゼ活性化 (5 mM のグルコース濃度での G K 活性化について  
の  $EC_{50}$  値) データ

実施例	構造	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)
J1		4.5
A10		2.2
A11		1.8
A27		7.0
G7		7.1
P1		7.0

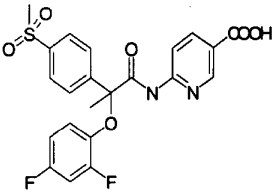
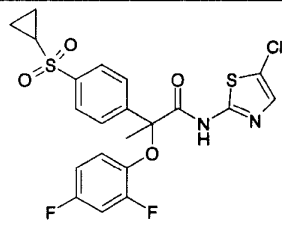
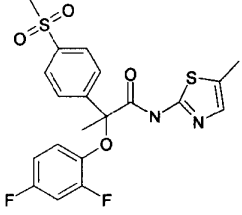
10

20

30

40



P4		>14
O15		1.8
O16		5.4

## 【0334】

初代ラット肝臓細胞におけるグリコーゲン合成の測定：

雄性ウイスター系ラットから初代肝細胞を集め、トリパンプルー色素排除法により生存率を試験した。95%を超える生存率を有する初代肝細胞培養物を、グリコーゲン合成アッセイのために選択する。細胞を、10%ウシ胎仔血清(FCS, foetal calf serum)及び1.7µMインスリンを含む250µlの基礎培地(MEM, Minimal Essential Medium)中に200,000細胞/ウェルの密度で48ウェルプレートに播種し、37℃で4時間インキュベートして付着させる。培地を、10%FCS、1.7µMインスリン及び10nMデキサメタゾンを含む新鮮なMEMで置き換え、細胞を37℃で16時間インキュベートする。次いで培地を、0.1%の最終DMSO濃度の10µMの化合物と共に、2µCi/mlのD-[U<sup>14</sup>C]-グルコースを含む新鮮なMEM(血清を含まない)で置き換える。D-グルコースを加えて最終グルコース濃度を10mMにする(MEMは既に5mMグルコースを含む)。細胞を37℃で3時間インキュベートする。細胞を150mM NaClで2回洗浄し、0.1N NaOHで溶解させ、溶解物を、8重量/容積%トリクロロ酢酸(TCA, trichloroacetic acid)及び担体としての1mg/ウェル非標識化グリコーゲンで沈澱させる。遠心分離により細胞残屑をペレット化し、上澄みを除去し、63%エタノールでグリコーゲンを沈澱させる。もう一度遠心分離にかけた後、上澄みを除去し、沈殿したグリコーゲンを含むペレットを終夜乾燥させる。新たに合成されたグリコーゲンをシンチレーションカウンター(MicroBeta Trilux, Perkin Elmer)で推定し、DMSO対照に対する倍数増加(fold increase)で表わす。

## 【0335】

グリコーゲンアッセイのための手順は、"Biochem J. 1990 Feb 15; 266(1): 91-102"に記載されている方法をもとに若干修正して用いる。初代ラット肝臓細胞の単離の手順は、"Methods in Enzymology, Vol. III. pp 34-50. Ed. by S.P. Colowick and N.O. Kaplan. New York, Academic Press, 1957"に記載されている方法をもとに若干修正して用いる。

## 【0336】

上記グリコーゲン合成アッセイにおいて、式(I)で示す化合物を1.0nM~500µMの濃度範囲で試験する。

## 【 0 3 3 7 】

上記グリコーゲン合成アッセイで説明したように D M S O 対照に対してグリコーゲン合成の有意の増加が示されれば、化合物は、細胞環境においてグルコキナーゼ活性化因子であると見なされる。

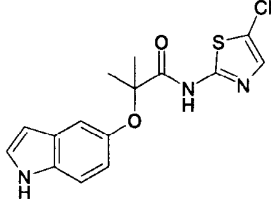
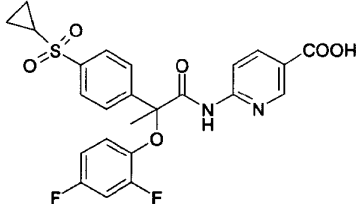
## 【 0 3 3 8 】

本発明のいくつかの代表的な化合物のグリコーゲン合成データを以下の表 2 に示す。これらは例示的なものであり、限定しようとするものではない。

## 【 0 3 3 9 】

## 【表 1 4】

表 2：グリコーゲン合成データ

実施例番号	構造	10 $\mu$ Mの化合物でのグリコーゲン合成の倍数増加
A17		2.9
P5		3.2

## 【 0 3 4 0 】

インビトロでのグルコキナーゼアッセイによる部分グルコキナーゼ活性化因子の特性評価：

所望の化合物を G K アッセイで試験して、上記したような、種々のグルコース濃度でのグルコキナーゼ活性化に対する用量依存効果をモニターする（動態学的な仕方）。本発明のいくつかの代表的な化合物の特性評価データをここで示す。これらは例示的なものであり、限定しようとするものではない。

## 【 0 3 4 1 】

R o - 2 8 - 1 6 7 5、及び実施例 - A 1 1、O 1 5、J 1 についての代表的な用量反応曲線を図 1、図 3、図 4、図 5 にそれぞれ示す。

## 【 0 3 4 2 】

上記した 4 つの例示的な G K 活性化因子を、S 0 . 5 % 値対 G K 活性化因子の濃度の二次プロット（図 6 に示す）を分析することによってさらに特性評価する。ここで、R o - 2 8 - 1 6 7 5 と比較すると、実施例 - A 1 1、O 1 5、J 1 が部分 G K 活性化因子であることが分かる。

## 【 0 3 4 3 】

これらの部分グルコキナーゼ活性化因子及び文献からの 2 つの化合物の最大効率（ $E_{max}$ ）及び効能（ $EC_{50}$ ）を表 3 に挙げる。

## 【 0 3 4 4 】

10

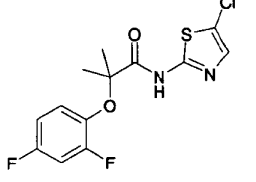
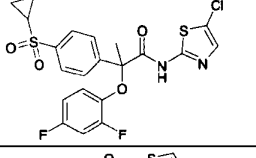
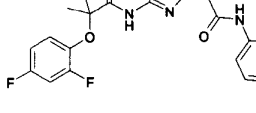
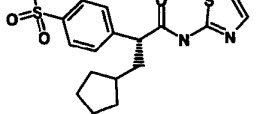
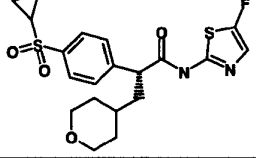
20

30

40

## 【表 15】

表 3：部分 GK 活性化因子の  $E_{\max}$  及び  $EC_{50}$  ( $\Delta S_{0.5}\%$  に対して測定)

実施例	構造	$EC_{50}$ ( $\mu M$ )	$E_{\max}$ ( $\Delta S_{0.5}\%$ )
A11		1.25	70
O15		1.2	55
J1		3	55
Ro-28-1675		0.77	90
PSN-GK1		0.065	>95

## 【0345】

表 4 は、部分グルコキナーゼ活性化因子のいくつかの他の実施例及びグルコキナーゼ活性化アッセイにおけるその対応する  $E_{\max}$  ( $S_{0.5}\%$ ) 値を概略示す。

## 【0346】

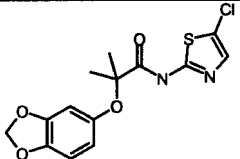
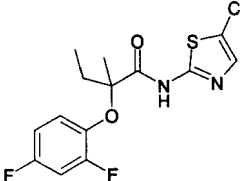
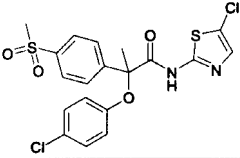
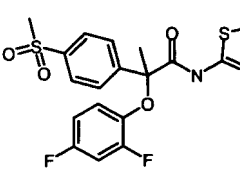
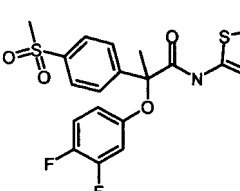
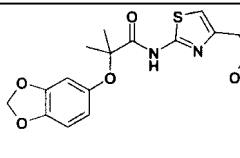
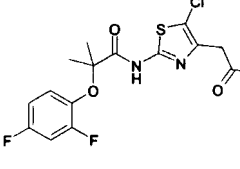
10

20

30

【表 16】

表 4：部分グルコキナーゼ活性化因子の実施例及び  $E_{\max}$  値

実施例	構造	$E_{\max}$ ( $\Delta S_{0.5}\%$ )
A10		75
G7		60
O18		60
O19		75
O20		50
J2		40
J4		50

## 【0347】

グリコーゲン合成アッセイにおける部分グルコキナーゼ活性化因子の特性評価：

所望の化合物を、上記したようなグリコーゲン合成アッセイで  $1.0 \text{ nM} \sim 500 \text{ }\mu\text{M}$  の濃度範囲で試験する。

## 【0348】

本開示の部分グルコキナーゼ活性化因子としてのいくつかの代表的な化合物のグリコーゲン合成データを以下の表5に示す。これらは例示的なものであり、限定しようとするものではない。

## 【0349】

10

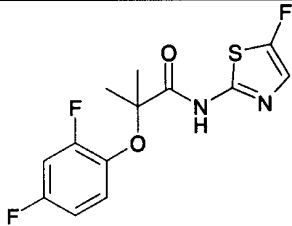
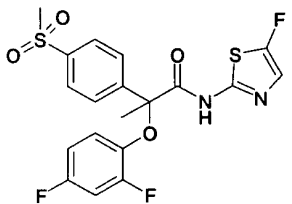
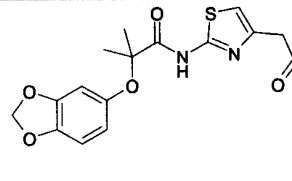
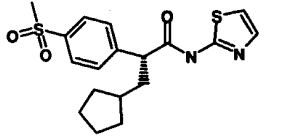
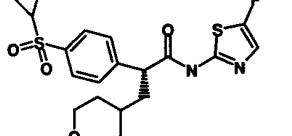
20

30

40

【表 17】

表 5 : グリコーゲン合成データ

実施例番号	構造;質量分析評価データ	10 $\mu$ Mの化合物でのグリコーゲン合成の倍数増加
A22		2.3
O9		2.8
J2		1.8
Ro-28-1675		6.0
PSN-GK1		12.9

【 0 3 5 0 】

特定の好ましいその実施形態を参照して、本発明の対象をかなり詳細に説明してきたが他の実施形態も可能である。したがって、添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲は、本明細書に含まれている好ましい実施形態の説明に限定されるべきではない。

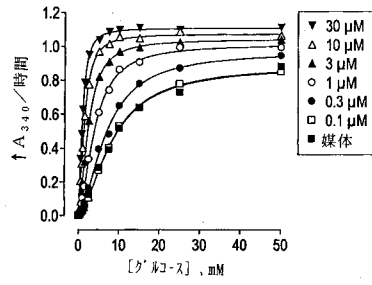
10

20

30

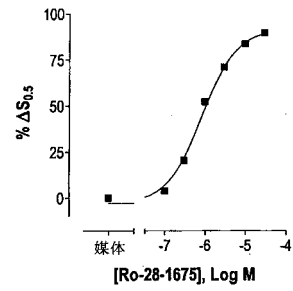
【図 1】

図 1



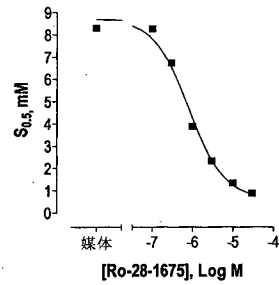
【図 2 B】

図 2 B



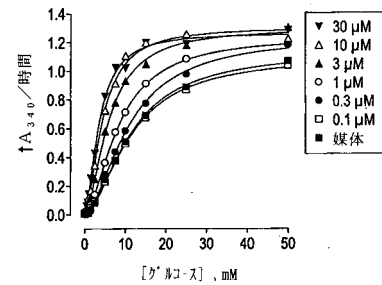
【図 2 A】

図 2 A



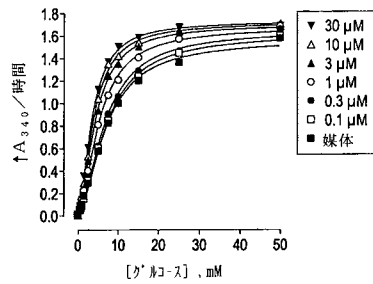
【図 3】

図 3



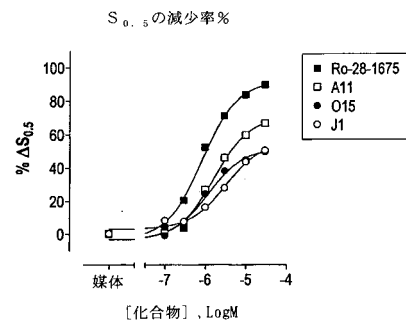
【図 4】

図 4



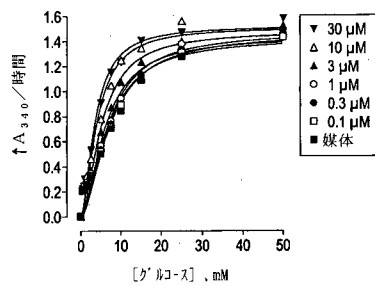
【図 6】

図 6



【図 5】

図 5



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	261/14	(2006.01)	C 0 7 D	285/12	F
C 0 7 D	285/135	(2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
C 0 7 D	239/42	(2006.01)	C 0 7 D	257/04	F
C 0 7 D	257/04	(2006.01)	C 0 7 D	277/56	
C 0 7 D	277/56	(2006.01)	C 0 7 D	213/82	
C 0 7 D	213/82	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/41	
A 6 1 K	31/41	(2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/44	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1

- (72)発明者 ムーカティア カシン エイ.  
インド プネー 4 1 1 0 5 7 エムアイディ - シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 ブニヤ デブナス  
インド プネー 4 1 1 0 5 7 エムアイディ - シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 ダヴェ ブハベシュ  
インド プネー 4 1 1 0 5 7 エムアイディ - シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 カブコティ ゴビンド エス.  
インド プネー 4 1 1 0 5 7 エムアイディ - シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 バスー スジェイ  
インド プネー 4 1 1 0 5 7 エムアイディ - シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 チュグ アニタ  
インド プネー 4 1 1 0 5 7 エムアイディ - シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェ

- ーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 デ シッタールタ  
インド プネー411057 エムアイディ-シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド
- (72)発明者 パレ ベンカータ ビー.  
インド プネー411057 エムアイディ-シー ヒンジャワディ バイオテックパーク フェーズ2 ゾーンエイ, ビー, シー, ディー インターナショナル アドビナス セラピューティックス プライベート リミテッド

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 特開昭61-126071(JP, A)  
特開2008-115149(JP, A)  
特表2009-544755(JP, A)  
特表2005-525291(JP, A)  
特表2003-507329(JP, A)  
国際公開第2008/014199(WO, A1)  
国際公開第2005/123132(WO, A1)  
国際公開第2006/001750(WO, A1)  
国際公開第2005/033072(WO, A1)  
西独国特許出願公開第02924900(DE, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D, A61K  
CAplus/REGISTRY(STN)