

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6282017号
(P6282017)

(45) 発行日 平成30年2月21日 (2018. 2. 21)

(24) 登録日 平成30年2月2日 (2018. 2. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/60 (2006. 01)

C O 7 D 277/60 C S P

C O 7 D 277/62 (2006. 01)

C O 7 D 277/62 Z N A

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

C O 7 D 417/12

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

C O 7 D 417/14

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 3 O 1

請求項の数 13 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-553217 (P2015-553217)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月21日 (2014. 1. 21)
 (65) 公表番号 特表2016-510325 (P2016-510325A)
 (43) 公表日 平成28年4月7日 (2016. 4. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/058434
 (87) 国際公開番号 W02014/115078
 (87) 国際公開日 平成26年7月31日 (2014. 7. 31)
 審査請求日 平成29年1月17日 (2017. 1. 17)
 (31) 優先権主張番号 13152273. 2
 (32) 優先日 平成25年1月22日 (2013. 1. 22)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 517248845
 イドーシア ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 I D O R S I A P H A R M A C E U T I
 C A L S L T D
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー
 ゲンハイマーマツヴェーグ 9 1
 H E G E N H E I M E R M A T T W E G
 9 1, 4 1 2 3 A L L S C H W I L,
 S W I T Z E R L A N D
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

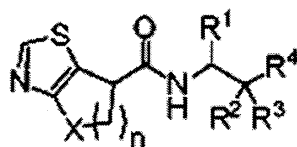
(54) 【発明の名称】 P 2 X 7 受容体アンタゴニストとしての複素環アミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩：

【化 1】



(I)

10

式中、

n は、1、2 又は 3 を表し；

X は、-O- 又は -CH₂- を表し；R¹ は、水素、(C₁-C₂) アルキル又はヒドロキシ-(C₁-C₂) アルキルを表し；R² は水素を表し、かつ R³ はヘテロシクリルを表すか；又は R² と R³ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個のフルオロにより置換された 5～7 員の飽和炭素環を形成し；R⁴ は、水素、又は、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の (C₁-C₄) アルキル、(20

C₁－C₃) フルオロアルキル若しくはハロゲンにより置換されたヘテロアリールを表す。

【請求項 2】

n が、1 又は 2 を表し；

X が、－O－又は－CH₂－を表し；

R¹ が、水素を表し；

R² が水素を表し、かつ R³ がヘテロシクリルを表すか；又は R² と R³ が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個のフルオロにより置換された 6 又は 7 員の飽和炭素環を形成し；

R⁴ が、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の (C₁－C₄) アルキル、(C₁－C₃) フルオロアルキル若しくはハロゲンにより置換されたヘテロアリールを表す；

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

10

【請求項 3】

n が、1 又は 2 を表し；

X が、－O－又は－CH₂－を表し；

R¹ が、水素を表し；

R² と R³ が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は 2 個のフルオロにより置換された 6 員の飽和炭素環を形成し；

R⁴ が、1 個のクロロにより置換された 6 員のヘテロアリール基を表す；

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

20

【請求項 4】

X が、－O－を表す；

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項 5】

X が、－CH₂－を表す；

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項 6】

R² が水素を表し、R³ がヘテロシクリルを表す；

請求項 1、2、4 又は 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

30

【請求項 7】

R² と R³ が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は 2 個のフルオロにより置換された 6 員の飽和炭素環を形成する；

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項 8】

R⁴ が、未置換であるか又は 1 個のメチル、トリフルオロメチル若しくはクロロにより置換された 6 員のヘテロアリール基を表す；

請求項 1、2 又は 4～7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項 9】

以下からなる群より選択される請求項 1 に記載の式 (I) の化合物：

N－(1－シクロヘプチル－2－ヒドロキシエチル)－5, 6－ジヒドロフロ [2, 3－d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－((1－(6－クロロピリジン－3－イル) シクロヘキシル) メチル)－5, 6－ジヒドロフロ [2, 3－d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－(2－(4, 4－ジフルオロピペリジン－1－イル)－2－(2－メチルピリミジン－5－イル) エチル)－5, 6－ジヒドロフロ [2, 3－d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－(2－モルフォリノ－2－(6－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) エチル)－5, 6－ジヒドロフロ [2, 3－d] チアゾール－6－カルボキサミド；

40

50

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((R)-1-シクロヘキシルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-(2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド；及び

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-(R)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド；

又はそのような化合物の塩。

【請求項10】

医薬として使用するための、請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

活性成分としての請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の治療上不活性な賦型剤とを含む医薬組成物。

【請求項12】

痛み；神経変性及び神経炎症性疾患；骨関節疾患；閉塞性気道疾患；心血管疾患；眼疾患；皮膚疾患；腹腔及び消化管疾患；泌尿生殖器疾患；癌；他の自己免疫性及びアレルギー性障害；並びに炎症性又は免疫性要素を伴う他の障害から選択される疾患の予防又は治療のための医薬の製造のための、請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項13】

痛み；神経変性及び神経炎症性疾患；骨関節疾患；閉塞性気道疾患；心血管疾患；眼疾患；皮膚疾患；腹腔及び消化管疾患；泌尿生殖器疾患；癌；他の自己免疫性及びアレルギー性障害；並びに炎症性又は免疫性要素を伴う他の障害から選択される疾患の予防又は治療における使用のための、請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、式（I）の複素環アミド誘導体及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明はまた、本化合物の製造方法、式（I）の化合物を1又は2種以上含有する医薬組成物及び特にP2X₇受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用を含む関連した側面に関する。

【背景技術】

【0002】

P2X₇受容体（P2RX7）はP2Xイオンチャンネル型受容体（ionotropic receptors）ファミリーに属し、細胞外ヌクレオチド、特にアデノシン三リン酸（ATP）により活性化される。P2RX7は、その活性化に高濃度（mM域）のATPを必要とする点及び持続的又は繰り返しの刺激によりlarge poreを形成する能力を有する点で、他のP2Xファミリーのメンバーと区別される（North, R. A.、Physiol. Rev. 2002、82（4）、1013-67；Surprenant, A.、Rassendren, F. ら、Science 1996、272（5262）、735-8；Virginio, C.、MacKenzie, A. ら、J. Physiol.、1999、519、335-46）。P2RX7は多くのタイプの細胞、特に炎症及び免疫プロセスに関与することが知られている細胞上に存在する。このことは末梢及びCNSの双方において反映されており、単核球及び小膠細胞（microglia）をLipopolysaccharide S（LPS）でプライミングし、次いでATPで刺激すると、P2RX7介在メカニズムを介して、IL1 β 及び、IL18を含む他のファミリーメンバーの局所的放出及びプロセッシングが起こることが示されている。この経路におけるその役割のさらなる証拠として、実際、P2X7受容体欠損マウスは、LPSによるプライミング及びATP刺激後にIL1 β を放出することができない（Solle, M.、Labasi, J. ら、J. Biol. Chem.、2001、276（1）、125-32）。加えて、単核球、マクロファージ及びリンパ球からのL-セレクトイン（L-selectin）の遊離、肥満細胞における脱顆粒及びリンパ球における細胞死（apoptosis）はすべてP2RX7刺激と関連付けられる。P2RX7はまた上皮細胞及び内皮細胞上にも発現している（Ferrari, D.、Chiozzzi, P. ら、Neuropharmacology 1997、36（9）、1295-301；Wiley, J. S.、Chen, J. R. ら、Ciba Found Symp. 1996、198、149-60及び160-5；North, R. A.、Physiol. Rev. 2002、82（4）、1013-67）。末梢における役割に加えて、P2RX7は、シナプス後及び／又はシナプス前中枢及び末梢ニューロン及びグリア上での活性化を介して、CNSにおける神経伝達において重要な機能を有しているかもしれない（Deuchars, S. A.、Atkinson, L. ら、J. Neurosci. 2001、21（18）、7143-52；Sperlagh, B.、Kofalvi, A. ら、J. Neurochem. 2002、81（6）、1196-211）。in situハイブリダイゼーションを用いて明らかになった最近のデータは、P2X7受容体のmRNAがラットの脳全体に広く分布していることを示した。特に、P2X7 mRNAの高発現部位の中で、梨状皮質、海馬、橋核（pontine nuclei）及び脊髄の前核が顕著であった（Yu, Y.、Ugawa, S. ら、Brain Res. 2008、1194、45-55）。従って、種々の疾患状態の治療にP2X7イオンチャンネルブロッカーを使用する治療上の合理性がある。これらの疾患には、卒中又は損傷などの中枢神経系に関連付けられる疾患、髄膜炎、睡眠障害、気分及び不安障害に加えて、アルツハイマー病、ハンチントン病、癲癇、筋萎縮性側索硬化症、急性脊髄損傷等の神経変性及び神経炎症に伴う疾患並びに慢性及び神経因性及び炎症性疼痛が含まれるが、これらに限定されるものではない。さらに、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬、アレルギー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気道過敏症、敗血症性ショック、気管支炎、糸球体腎炎、過敏性腸症候群、皮膚損傷、肺気腫、肢帯型筋ジストロフィー2B型、線維症、滑膜炎、座瘡、膿疱症の症候群、アテローム性動脈硬化、火傷、脊髄損傷、骨化症 骨炎、

10

20

30

40

50

クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性細胞の増殖と転移、骨髄性白血病、糖尿病、外傷、髄膜炎、骨粗鬆症、火傷、虚血性心疾患並びに静脈瘤及び外傷等の末梢炎症性疾患及び自己免疫疾患はすべて P2X7 チャンネルの関与が示されている例であるが、これらに限定されるものではない。加えて、最近の報告は、P2RX7 と慢性、炎症性及び神経因性疼痛の関係を示唆している (Chessel, I. P., Hatcher, J. P. ら、Pain, 2005, 114 (3), 386-96)。概して、これらの知見は、神経シナプス伝達過程における P2X7 受容体の役割、従って神経因性疼痛の新規な治療用ツールとしての P2X7 アンタゴニストの潜在的役割を示している。

【0003】

上記の知見を考慮すると、神経因性疼痛、慢性炎症性疼痛、炎症及び神経変性症状の治療に効果的に使用することができる P2X7 アンタゴニストに対する実質的な需要が存在する。

10

【0004】

P2X₇ 受容体アンタゴニストでもある種々のカルボキサミド誘導体が、WO2008/066789 (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン誘導体)、WO2008/124153 (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体)、WO2009/023623 (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン及びインドール誘導体)、WO2009/108551 (インドール誘導体) 及び WO2009/132000 (キノリン及びイソキノリン誘導体) に開示されている。複素環アミド構造を持つ他の P2X₇ 受容体アンタゴニストが、WO2013/108227 に開示されている。

20

【発明の概要】

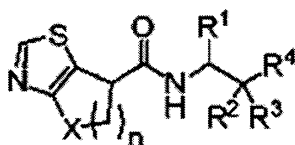
【0005】

以下に、本発明の種々の態様を記載する。

1) 本発明は、式 (I) の複素環アミド誘導体及びそのような化合物の塩 (特に、薬学的に許容される塩) に関する。

【0006】

【化1】



30

(I)

式中、

n は、1、2 又は 3 を表し；

X は、-O- 又は -CH₂- を表し；

R¹ は、水素、(C₁-C₂) アルキル又はヒドロキシー (C₁-C₂) アルキルを表し；

R² は水素を表し、かつ R³ はヘテロシクリルを表すか；又は R² と R³ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個のフルオロにより置換された 5～7 員の飽和炭素環を形成し；

40

R⁴ は、水素、又は、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の (C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₃) フルオロアルキル若しくはハロゲンにより置換されたヘテロアリールを表す。

【0007】

態様 1) に従う式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の不斉炭素原子などの、1 又は 2 以上のキラル又は不斉中心を含んでいてもよい。二重結合の置換基は、特に明記しない限り、Z- 又は E- 配置で存在してもよい。従って、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

50

【0008】

ここに記載される定義は、態様1)～22)のいずれか1つに定義されるような式(I)、(I_{st1})、(I_{st2})及び(I_{st3})の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて準用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して(及びそれらと共に)定義し置き換えるものであってよい。

【0009】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1から4個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。「(C_x - C_y) アルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x～y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。例えば、(C₁ - C₄) アルキル基は、1～4個の炭素原子を含む。アルキル基の代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが挙げられる。

10

【0010】

「R¹」が「(C₁ - C₂) アルキル」を表す場合には、この用語は、前記部分で定義した(C₁ - C₂) アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル及びエチルである。好ましくはメチルである。

【0011】

20

「(C₁ - C₄) アルキル」が、ヘテロアリール基に対する置換基である場合には、「(C₁ - C₄) アルキル」という用語は、上記部分で定義した(C₁ - C₄) アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルである。好ましくは、メチルである。

【0012】

「ヒドロキシ(C_x - C_y) アルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、x～y個の炭素原子を含み、1個の水素原子がヒドロキシで置換された、上記部分で定義したアルキル基を意味する。例えば、ヒドロキシ(C₁ - C₂) アルキル基は、1又は2個の炭素原子を含み、1個の水素原子がヒドロキシで置換されている。当該基の例は、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルである。

30

【0013】

「R¹」が「ヒドロキシ(C₁ - C₂) アルキル」を表す場合には、この用語は、上記部分で定義したヒドロキシ(C₁ - C₂) アルキル基を意味する。当該基の代表的な例は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシエチルである。好ましくは、ヒドロキシメチルである。

【0014】

「5～7員の飽和炭素環」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、5、6又は7個の炭素原子を含む、飽和単環を意味する。好ましくは、6又は7個の炭素原子を含む、飽和単環；最も好ましくは、6個の炭素原子を含む、飽和単環である。当該環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。最も好ましくは、シクロヘキシルである。

40

【0015】

「(C_x - C_y) フルオロアルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフルオロで置き換えられた、x～y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。例えば、(C₁ - C₃) フルオロアルキル基は、1～3個の炭素原子を含み、1～7個の水素原子がフルオロで置き換えられている。

【0016】

50

「(C₁－C₃) フルオロアルキル」が、ヘテロアリール基に対する置換基である場合には、「(C₁－C₃) フルオロアルキル」という用語は、上記部分で定義した(C₁－C₃) フルオロアルキル基を意味する。当該基の代表的な例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルである。好ましくは、トリフルオロメチルである。

【0017】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、又はブロモを意味する。

【0018】

「ハロゲン」が、ヘテロアリール基に対する置換基である場合には、「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ又はブロモを意味し；好ましくは、クロロである。

10

【0019】

「ヘテロシクリル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、窒素原子及び任意でさらに1個の窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5～7員の飽和単環基を意味する。好ましくは、6員のヘテロシクリル基である。ヘテロシクリル基は、好ましくは、分子の残りの部分に窒素原子を介して結合する。そのようなヘテロシクリル基の代表的な例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、アゼパニル、1, 4-オキサゼパニル及び1, 4-チアゼパニルである。好ましい例は、ピペリジニル（特にピペリジン-1-イル）及びモルフォリニル（特にモルフォリン-4-イル）である。ヘテロシクリル基は、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロにより置換される。未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換されたヘテロシクリル基の最も好ましい例は、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル及びモルフォリン-4-イルである。

20

【0020】

「6員のヘテロシクリル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1個の窒素原子及び任意で1個の酸素原子を含む、6員の飽和単環基を意味する。6員のヘテロシクリル基は、好ましくは、分子の残りの部分に窒素原子を介して結合する。当該ヘテロシクリル基の代表的な例は、ピペリジニル及びモルフォリニルである。好ましい例は、ピペリジン-1-イル及びモルフォリン-4-イルである。6員のヘテロシクリル基は、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロにより置換される。未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換された6員のヘテロシクリル基の最も好ましい例は、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル及びモルフォリン-4-イルである。

30

【0021】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を含む、5又は6員の単環式芳香環を意味する。好ましくは、6員のヘテロアリール基である。例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル及びピラジニルである。好ましい例は、ピリジル（特にピリジン-3-イル）及びピリミジル（特にピリミジン-5-イル）である。ヘテロアリール基は、未置換であるか、又は、明示的に定義されたように置換される。未置換であるか又は置換されたヘテロアリール基の好ましい例は、2-クロロピリジン-5-イル、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル、2-メチルピリミジン-5-イル及び2-トリフルオロメチルピリミジン-5-イルである。最も好ましくは、2-クロロピリジン-5-イルである。

40

【0022】

「6員のヘテロアリール」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1又は2個の窒素原子を含む6員の単環式芳香環を意味する。例は、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル及びピラジニルである。好ましい例は、ピリジル（特にピリジン-3-イル）及びピリミジル（特にピリミジン-5-イル）である。6員のヘテロアリール基は、未置換であるか、又は、明示的に定義されたように置換される。未

50

置換であるか又は置換されたヘテロアリール基の好ましい例は、2-クロロピリジン-5-イル、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル、2-メチルピリミジン-5-イル及び2-トリフルオロメチルピリミジン-5-イルである。最も好ましくは、2-クロロピリジン-5-イルである。

【0023】

2) 本発明のさらなる態様は、
nが、1、2又は3を表し；
Xが、-O-又は-CH₂-を表し；
R¹が、水素、(C₁-C₂)アルキル又はヒドロキシ(C₁-C₂)アルキルを表し；
R²が水素を表し、かつR³が6員のヘテロシクリルを表すか；又はR²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロにより置換された6又は7員の飽和炭素環を形成し；
R⁴が、水素、又は、未置換であるか又は1若しくは2個の(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₃)フルオロアルキル若しくはハロゲンにより置換された6員のヘテロアリール基を表すが；
ただし、R¹及びR⁴の1つは水素ではない；
態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

10

【0024】

3) 本発明のさらなる態様は、
nが、1又は2を表し；
Xが、-O-又は-CH₂-を表し；
R¹が、水素、メチル又はヒドロキシメチルを表し；
R²が水素を表し、かつR³が6員のヘテロシクリルを表すか；又はR²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロにより置換された6又は7員の飽和炭素環を形成し；
R⁴が、水素、又は、1個のメチル、トリフルオロメチル又はクロロにより置換された6員のヘテロアリール基を表す；
態様1)又は2)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

20

30

【0025】

4) 本発明のさらなる態様は、
nが、1又は2を表し；
Xが、-O-又は-CH₂-を表し；
R¹が、水素を表し；
R²が水素を表し、かつR³がヘテロシクリルを表すか；又は（好ましくは）R²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロにより置換された6又は7員の飽和炭素環を形成し；
R⁴が、未置換であるか又は1若しくは2個の(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₃)フルオロアルキル若しくはハロゲンにより置換されたヘテロアリールを表す；
態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

40

【0026】

5) 本発明のさらなる態様は、
nが、1又は2を表し；
Xが、-O-又は-CH₂-を表し；
R¹が、水素を表し；
R²が水素を表し、かつR³が6員のヘテロシクリルを表すか；又はR²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は2個のフルオロにより置換された6

50

員の飽和炭素環を形成し；

R⁴が、未置換であるか又は1個のメチル、トリフルオロメチル若しくはクロロにより置換された6員のヘテロアリール基を表す；

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0027】

6) 本発明のさらなる態様は、

nが、1又は2を表し；

Xが、-O-又は-CH₂-を表し；

R¹が、水素を表し；

10

R²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は2個のフルオロにより置換された6員の飽和炭素環を形成し；

R⁴が、1個のクロロにより置換された6員のヘテロアリール基を表す；

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0028】

7) 本発明のさらなる態様は、

nが、1、2又は3を表し；

Xが、-O-又は-CH₂-を表し；

R¹が、(C₁-C₂)アルキル又はヒドロキシ-(C₁-C₂)アルキルを表し；

20

R²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換の6又は7員の飽和炭素環を形成し；

R⁴が、水素を表す；

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0029】

8) 本発明のさらなる態様は、

nが、1又は2を表し；

Xが、-O-又は-CH₂-を表し；

R¹が、メチル又はヒドロキシメチルを表し；

30

R²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換の6員の飽和炭素環を形成し；

R⁴が、水素を表す；

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0030】

9) 本発明のさらなる態様は、

nが、1又は2を表す；

態様1)、2)又は7)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

40

【0031】

10) 本発明のさらなる態様は、

nが、1を表す；

態様1)～8)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0032】

11) 本発明のさらなる態様は、

nが、2を表す；

態様1)～8)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

50

【0033】

12) 本発明のさらなる態様は、
Xが、 $-O-$ を表す；
態様1)～11)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0034】

13) 本発明のさらなる態様は、
Xが、 $-CH_2-$ を表す；
態様1)～11)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

10

【0035】

14) 本発明のさらなる態様は、
 R^1 が、ヒドロキシー (C_1-C_2) アルキルを表す；
態様1)、2)、7)又は9)～13)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0036】

15) 本発明のさらなる態様は、
 R^2 が水素を表し、かつ R^3 がヘテロシクリルを表す；
態様1)、4)又は9)～14)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

20

【0037】

16) 本発明のさらなる態様は、
 R^2 が水素を表し、かつ R^3 が6員のヘテロシクリルを表す；
態様1)～5)又は9)～14)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0038】

17) 本発明のさらなる態様は、
 R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は2個のフルオロにより置換された6員の飽和炭素環を形成する；
態様1)～6)又は9)～14)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

30

【0039】

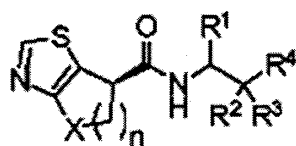
18) 本発明のさらなる態様は、
 R^4 が、未置換であるか又は1個のメチル、トリフルオロメチル若しくはクロロにより置換された6員のヘテロアリアル基を表す；
態様1)～5)又は9)～17)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0040】

19) 本発明のさらなる態様は、アミド部分の α -炭素原子におけるキラル中心が、式(I_{St1})で表される通りである、

40

【化2】



(Ist1)

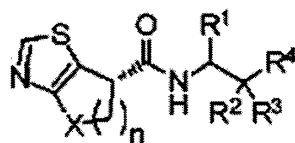
態様1)～18)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

50

【0041】

20) 本発明のさらなる態様は、アミド部分の α -炭素原子におけるキラル中心が、式(I_{st2})で表される通りである、

【化3】



(Is2)

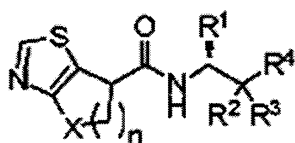
10

態様1)～18)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0042】

21) 本発明のさらなる態様は、R¹に結合した炭素原子におけるキラル中心が、式(I_{st3})で表される通りである、

【化4】



(Is3)

20

態様1)～20)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0043】

22) 態様1)に定義した式(I)の好ましい化合物は、下記の化合物からなる群より選択される：

N-(1-シクロヘプチル-2-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロフロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-5,6-ジヒドロフロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボキサミド；

30

N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)エチル)-5,6-ジヒドロフロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(2-モルフォリノ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-5,6-ジヒドロフロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

40

N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2,3-d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2,3-d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2,3-d]チアゾール-7-カルボキサミド；

50

N-((R)-1-シクロヘキシルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-(2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド；

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド；及び

N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-(R)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド；

又はそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）。

【0044】

上記の化合物のいずれについても、具体的に帰属されていないキラル中心は、絶対(R)配置にあっても、又は絶対(S)配置にあってもよいと解される；例えば、アミド部分のα-炭素原子におけるキラル中心は、絶対(R)配置にあっても、又は絶対(S)配置にあってもよい。例えば、N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドとして記載される化合物は、N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-(S)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドであっても、N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドであっても、又はそれらのいかなる混合物であってもよい。特に、キラル中心を1個より多く含む化合物は、具体的に帰属されていないそれぞれのキラル中心において、絶対(R)にあっても、又は絶対(S)配置にあってもよく；例えば、N-(2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドとして記載される化合物は、N-((S)-2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-(S)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドであっても、N-((S)-2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドであっても、N-((R)-2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-(S)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドであっても、N-((R)-2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミドであっても、又はそれらのいかなる混合物であってもよい。

【0045】

当然ながら、本発明は、態様1)に係る；又は態様1)に従属する態様の特徵により限定された態様1)に係る；又は一連の従属態様の特徵により限定された態様1)（例えば、「態様1)に従属する態様2)に従属する態様3)」の形式)に係る化合物に関する。ある態様が1つを超える他の態様に従属している場合は、それぞれの組み合わせが具体的に開示されているものと解される。また、ある態様が1つを超える他の態様に従属し、当該他の態様自身の1つ又はそれ以上が、1つ又はそれ以上のさらなる他の態様に従属している場合は、当該所与の従属関係及び多項従属関係において可能とされるものであれば、

10

20

30

40

50

それぞれの組み合わせが具体的に開示されているものと解される。特に、互いに従属する3つを超える態様の連なりから得られる態様は、所与の従属関係及び多項従属関係に基づいて解釈されてよく、従って具体的に開示されるものであることが意図されている。以上に開示した態様1) から22) の従属関係に基づき可能とされる態様の代表例、つまり意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される態様の代表例は：

1、2+1、3+1、3+2+1、4+1、5+1、6+1、7+1、8+1、9+1、
 9+2+1、9+7+1、10+1、10+2+1、10+3+1、10+3+2+1、
 10+4+1、10+5+1、10+6+1、10+7+1、10+8+1、11+1、
 11+2+1、11+3+1、11+3+2+1、11+4+1、11+5+1、11
 +6+1、11+7+1、11+8+1、12+1、12+2+1、12+3+1、12 10
 +3+2+1、12+4+1、12+5+1、12+6+1、12+7+1、12+8+
 1、12+9+1、12+9+2+1、12+9+7+1、12+10+1、12+10
 +2+1、12+10+3+1、12+10+3+2+1、12+10+4+1、12+
 10+5+1、12+10+6+1、12+10+7+1、12+10+8+1、12+
 11+1、12+11+2+1、12+11+3+1、12+11+3+2+1、12+
 11+4+1、12+11+5+1、12+11+6+1、12+11+7+1、12+
 11+8+1、13+1、13+2+1、13+3+1、13+3+2+1、13+4+
 1、13+5+1、13+6+1、13+7+1、13+8+1、13+9+1、13+
 9+2+1、13+9+7+1、13+10+1、13+10+2+1、13+10+3
 +1、13+10+3+2+1、13+10+4+1、13+10+5+1、13+10 20
 +6+1、13+10+7+1、13+10+8+1、13+11+1、13+11+2
 +1、13+11+3+1、13+11+3+2+1、13+11+4+1、13+11
 +5+1、13+11+6+1、13+11+7+1、13+11+8+1、
 14+1、14+2+1、14+7+1、14+9+1、14+9+2+1、14+9+
 7+1、14+11+1、14+11+2+1、14+11+3+1、14+11+3+
 2+1、14+11+4+1、14+11+5+1、14+11+6+1、14+11+
 7+1、14+11+8+1、14+12+1、14+12+2+1、14+12+3+
 1、14+12+3+2+1、14+12+4+1、14+12+5+1、14+12+
 6+1、14+12+7+1、14+12+8+1、14+12+9+1、14+12+
 9+2+1、14+12+9+7+1、14+12+10+1、14+12+10+2+ 30
 1、14+12+10+3+1、14+12+10+3+2+1、14+12+10+4
 +1、14+12+10+5+1、14+12+10+6+1、14+12+10+7+
 1、14+12+10+8+1、14+12+11+1、14+12+11+2+1、1
 4+12+11+3+1、14+12+11+3+2+1、14+12+11+4+1、
 14+12+11+5+1、14+12+11+6+1、14+12+11+7+1、1
 4+12+11+8+1、14+13+1、14+13+2+1、14+13+3+1、
 14+13+3+2+1、14+13+4+1、14+13+5+1、14+13+6+
 1、14+13+7+1、14+13+8+1、14+13+9+1、14+13+9+
 2+1、14+13+9+7+1、14+13+10+1、14+13+10+2+1、
 14+13+10+3+1、14+13+10+3+2+1、14+13+10+4+1 40
 、14+13+10+5+1、14+13+10+6+1、14+13+10+7+1、
 14+13+10+8+1、14+13+11+1、14+13+11+2+1、14+
 13+11+3+1、14+13+11+3+2+1、14+13+11+4+1、14
 +13+11+5+1、14+13+11+6+1、14+13+11+7+1、14+
 13+11+8+1、
 15+1、15+4+1、15+9+1、15+9+2+1、15+9+7+1、15+
 13+1、15+13+2+1、15+13+3+1、15+13+3+2+1、15+
 13+4+1、15+13+5+1、15+13+6+1、15+13+7+1、15+
 13+8+1、15+13+9+1、15+13+9+2+1、15+13+9+7+1
 、15+13+10+1、15+13+10+2+1、15+13+10+3+1、15 50

+ 1 3 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 1 0 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 1 0 + 5 + 1、1
 5 + 1 3 + 1 0 + 6 + 1、1 5 + 1 3 + 1 0 + 7 + 1、1 5 + 1 3 + 1 0 + 8 + 1、1 5
 + 1 3 + 1 1 + 1、1 5 + 1 3 + 1 1 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 1 1 + 3 + 1、1 5 + 1 3
 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 1 1 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 1 1 + 5 + 1、1 5 + 1
 3 + 1 1 + 6 + 1、1 5 + 1 3 + 1 1 + 7 + 1、1 5 + 1 3 + 1 1 + 8 + 1、
 1 6 + 1、1 6 + 2 + 1、1 6 + 3 + 1、1 6 + 3 + 2 + 1、1 6 + 4 + 1、1 6 + 5 +
 1、1 6 + 9 + 1、1 6 + 9 + 2 + 1、1 6 + 9 + 7 + 1、1 6 + 1 1 + 1、1 6 + 1 1
 + 2 + 1、1 6 + 1 1 + 3 + 1、1 6 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 1 + 4 + 1、1 6 +
 1 1 + 5 + 1、1 6 + 1 1 + 6 + 1、1 6 + 1 1 + 7 + 1、1 6 + 1 1 + 8 + 1、1 6 +
 1 2 + 1、1 6 + 1 2 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 3 + 1、1 6 + 1 2 + 3 + 2 + 1、1 6 + 10
 1 2 + 4 + 1、1 6 + 1 2 + 5 + 1、1 6 + 1 2 + 6 + 1、1 6 + 1 2 + 7 + 1、1 6 +
 1 2 + 8 + 1、1 6 + 1 2 + 9 + 1、1 6 + 1 2 + 9 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 9 + 7 + 1
 、1 6 + 1 2 + 1 0 + 1、1 6 + 1 2 + 1 0 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 1 0 + 3 + 1、1 6
 + 1 2 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 1 0 + 4 + 1、1 6 + 1 2 + 1 0 + 5 + 1、1
 6 + 1 2 + 1 0 + 6 + 1、1 6 + 1 2 + 1 0 + 7 + 1、1 6 + 1 2 + 1 0 + 8 + 1、1 6
 + 1 2 + 1 1 + 1、1 6 + 1 2 + 1 1 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 1 1 + 3 + 1、1 6 + 1 2
 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 1 1 + 4 + 1、1 6 + 1 2 + 1 1 + 5 + 1、1 6 + 1
 2 + 1 1 + 6 + 1、1 6 + 1 2 + 1 1 + 7 + 1、1 6 + 1 2 + 1 1 + 8 + 1、1 6 + 1 3
 + 1、1 6 + 1 3 + 2 + 1、1 6 + 1 3 + 3 + 1、1 6 + 1 3 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 3
 + 4 + 1、1 6 + 1 3 + 5 + 1、1 6 + 1 3 + 6 + 1、1 6 + 1 3 + 7 + 1、1 6 + 1 3 20
 + 8 + 1、1 6 + 1 3 + 9 + 1、1 6 + 1 3 + 9 + 2 + 1、1 6 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1
 6 + 1 3 + 1 0 + 1、1 6 + 1 3 + 1 0 + 2 + 1、1 6 + 1 3 + 1 0 + 3 + 1、1 6 + 1
 3 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 3 + 1 0 + 4 + 1、1 6 + 1 3 + 1 0 + 5 + 1、1 6 +
 1 3 + 1 0 + 6 + 1、1 6 + 1 3 + 1 0 + 7 + 1、1 6 + 1 3 + 1 0 + 8 + 1、1 6 + 1
 3 + 1 1 + 1、1 6 + 1 3 + 1 1 + 2 + 1、1 6 + 1 3 + 1 1 + 3 + 1、1 6 + 1 3 + 1
 1 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 3 + 1 1 + 4 + 1、1 6 + 1 3 + 1 1 + 5 + 1、1 6 + 1 3 +
 1 1 + 6 + 1、1 6 + 1 3 + 1 1 + 7 + 1、1 6 + 1 3 + 1 1 + 8 + 1、
 1 7 + 1、1 7 + 2 + 1、1 7 + 3 + 1、1 7 + 3 + 2 + 1、1 7 + 4 + 1、1 7 + 5 +
 1、1 7 + 6 + 1、1 7 + 9 + 1、1 7 + 9 + 2 + 1、1 7 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 0 +
 1、1 7 + 1 0 + 2 + 1、1 7 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 0 + 30
 4 + 1、1 7 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 0 + 6 + 1、1 7 + 1 0 + 7 + 1、1 7 + 1 0 +
 8 + 1、1 7 + 1 1 + 1、1 7 + 1 1 + 2 + 1、1 7 + 1 1 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 3 +
 2 + 1、1 7 + 1 1 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 5 + 1、1 7 + 1 1 + 6 + 1、1 7 + 1 1 +
 7 + 1、1 7 + 1 1 + 8 + 1、1 7 + 1 2 + 1、1 7 + 1 2 + 2 + 1、1 7 + 1 2 + 3 +
 1、1 7 + 1 2 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 2 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 5 + 1、1 7 + 1 2 +
 6 + 1、1 7 + 1 2 + 7 + 1、1 7 + 1 2 + 8 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 1、1 7 + 1 2 +
 9 + 2 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 2 +
 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 4
 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 6 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 7 +
 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 2 + 1 1 + 1、1 7 + 1 2 + 1 1 + 2 + 1、1 40
 7 + 1 2 + 1 1 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 2 + 1 1 + 4 + 1、
 1 7 + 1 2 + 1 1 + 5 + 1、1 7 + 1 2 + 1 1 + 6 + 1、1 7 + 1 2 + 1 1 + 7 + 1、1
 7 + 1 2 + 1 1 + 8 + 1、1 7 + 1 3 + 1、1 7 + 1 3 + 2 + 1、1 7 + 1 3 + 3 + 1、
 1 7 + 1 3 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 3 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 5 + 1、1 7 + 1 3 + 6 +
 1、1 7 + 1 3 + 7 + 1、1 7 + 1 3 + 8 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 1、1 7 + 1 3 + 9 +
 2 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 2 + 1、
 1 7 + 1 3 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 4 + 1
 、1 7 + 1 3 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 6 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 7 + 1、
 1 7 + 1 3 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 3 + 1 1 + 1、1 7 + 1 3 + 1 1 + 2 + 1、1 7 +
 1 3 + 1 1 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 7 + 1 3 + 1 1 + 4 + 1、1 7 50

+ 1 3 + 1 1 + 5 + 1、1 7 + 1 3 + 1 1 + 6 + 1、1 7 + 1 3 + 1 1 + 7 + 1、1 7 +
 1 3 + 1 1 + 8 + 1、
 1 8 + 1、1 8 + 4 + 1、1 8 + 9 + 1、1 8 + 9 + 2 + 1、1 8 + 9 + 7 + 1、1 8 +
 1 0 + 1、1 8 + 1 0 + 2 + 1、1 8 + 1 0 + 3 + 1、1 8 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 8 +
 1 0 + 4 + 1、1 8 + 1 0 + 5 + 1、1 8 + 1 0 + 6 + 1、1 8 + 1 0 + 7 + 1、1 8 +
 1 0 + 8 + 1、1 8 + 1 1 + 1、1 8 + 1 1 + 2 + 1、1 8 + 1 1 + 3 + 1、1 8 + 1 1
 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 1 + 4 + 1、1 8 + 1 1 + 5 + 1、1 8 + 1 1 + 6 + 1、1 8 +
 1 1 + 7 + 1、1 8 + 1 1 + 8 + 1、1 8 + 1 2 + 1、1 8 + 1 2 + 2 + 1、1 8 + 1 2
 + 3 + 1、1 8 + 1 2 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 2 + 4 + 1、1 8 + 1 2 + 5 + 1、1 8 +
 1 2 + 6 + 1、1 8 + 1 2 + 7 + 1、1 8 + 1 2 + 8 + 1、1 8 + 1 2 + 9 + 1、1 8 +
 1 2 + 9 + 2 + 1、1 8 + 1 2 + 9 + 7 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0
 + 2 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0 + 3 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 2 + 1
 0 + 4 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0 + 5 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0 + 6 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0
 + 7 + 1、1 8 + 1 2 + 1 0 + 8 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 2 +
 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 3 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 4
 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 5 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 6 + 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 7 +
 1、1 8 + 1 2 + 1 1 + 8 + 1、1 8 + 1 3 + 1、1 8 + 1 3 + 2 + 1、1 8 + 1 3 + 3
 + 1、1 8 + 1 3 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 3 + 4 + 1、1 8 + 1 3 + 5 + 1、1 8 + 1 3
 + 6 + 1、1 8 + 1 3 + 7 + 1、1 8 + 1 3 + 8 + 1、1 8 + 1 3 + 9 + 1、1 8 + 1 3
 + 9 + 2 + 1、1 8 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 2
 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 3 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 +
 4 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 5 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 6 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 7
 + 1、1 8 + 1 3 + 1 0 + 8 + 1、1 8 + 1 3 + 1 1 + 1、1 8 + 1 3 + 1 1 + 2 + 1、
 1 8 + 1 3 + 1 1 + 3 + 1、1 8 + 1 3 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 3 + 1 1 + 4 + 1
 、1 8 + 1 3 + 1 1 + 5 + 1、1 8 + 1 3 + 1 1 + 6 + 1、1 8 + 1 3 + 1 1 + 7 + 1、
 1 8 + 1 3 + 1 1 + 8 + 1、
 1 8 + 1 6 + 1、1 8 + 1 6 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 3 + 1、1 8 + 1 6 + 3 + 2 + 1、
 1 8 + 1 6 + 4 + 1、1 8 + 1 6 + 5 + 1、1 8 + 1 6 + 9 + 1、1 8 + 1 6 + 9 + 2 +
 1、1 8 + 1 6 + 9 + 7 + 1、1 8 + 1 6 + 1 1 + 1、1 8 + 1 6 + 1 1 + 2 + 1、1 8
 + 1 6 + 1 1 + 3 + 1、1 8 + 1 6 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 1 + 4 + 1、1
 8 + 1 6 + 1 1 + 5 + 1、1 8 + 1 6 + 1 1 + 6 + 1、1 8 + 1 6 + 1 1 + 7 + 1、1 8
 + 1 6 + 1 1 + 8 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 2 + 1、1 8 + 1 6
 + 1 2 + 3 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 4 + 1、1 8 + 1
 6 + 1 2 + 5 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 6 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 7 + 1、1 8 + 1 6
 + 1 2 + 8 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 9 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 9 + 2 + 1、1 8 + 1
 6 + 1 2 + 9 + 7 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 2 + 1
 、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 3 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 6
 + 1 2 + 1 0 + 4 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 5 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 6
 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 7 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 0 + 8 + 1、1 8 + 1 6
 + 1 2 + 1 1 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 3 + 1
 、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 4 + 1、1 8 + 1 6
 + 1 2 + 1 1 + 5 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 6 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 7
 + 1、1 8 + 1 6 + 1 2 + 1 1 + 8 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 2
 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 3 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 3 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 +
 4 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 5 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 6 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 7
 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 8 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 9 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 9 +
 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 1、1 8 + 1 6 + 1
 3 + 1 0 + 2 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 3 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 3 + 2
 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 4 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 5 + 1、1 8 + 1 6
 + 1 3 + 1 0 + 6 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 7 + 1、1 8 + 1 6 + 1 3 + 1 0 + 8

10

20

30

40

50

+ 1、18+16+13+11+1、18+16+13+11+2+1、18+16+13+11+3+1、18+16+13+11+3+2+1、18+16+13+11+4+1、18+16+13+11+5+1、18+16+13+11+6+1、18+16+13+11+7+1、18+16+13+11+8+1、
 18+17+1、18+17+2+1、18+17+3+1、18+17+3+2+1、18+17+4+1、18+17+5+1、18+17+6+1、18+17+9+1、18+17+9+2+1、18+17+9+7+1、18+17+10+1、18+17+10+2+1、18+17+10+3+1、18+17+10+3+2+1、18+17+10+4+1、18+17+10+5+1、18+17+10+6+1、18+17+10+7+1、18+17+10+8+1、18+17+11+1、18+17+11+2+1、18+17+11+3+1、18+17+11+3+2+1、18+17+11+4+1、18+17+11+5+1、18+17+11+6+1、18+17+11+7+1、18+17+11+8+1、18+17+12+1、18+17+12+2+1、18+17+12+3+1、18+17+12+3+2+1、18+17+12+4+1、18+17+12+5+1、18+17+12+6+1、18+17+12+7+1、18+17+12+8+1、18+17+12+9+1、18+17+12+9+2+1、18+17+12+9+7+1、18+17+12+10+1、18+17+12+10+2+1、18+17+12+10+3+1、18+17+12+10+3+2+1、18+17+12+10+4+1、18+17+12+10+5+1、18+17+12+10+6+1、18+17+12+10+7+1、18+17+12+10+8+1、18+17+12+11+1、18+17+12+11+2+1、18+17+12+11+3+1、18+17+12+11+3+2+1、18+17+12+11+4+1、18+17+12+11+5+1、18+17+12+11+6+1、18+17+12+11+7+1、18+17+12+11+8+1、18+17+13+1、18+17+13+2+1、18+17+13+3+1、18+17+13+3+2+1、18+17+13+4+1、18+17+13+5+1、18+17+13+6+1、18+17+13+7+1、18+17+13+8+1、18+17+13+9+1、18+17+13+9+2+1、18+17+13+9+7+1、18+17+13+10+1、18+17+13+10+2+1、18+17+13+10+3+1、18+17+13+10+3+2+1、18+17+13+10+4+1、18+17+13+10+5+1、18+17+13+10+6+1、18+17+13+10+7+1、18+17+13+10+8+1、18+17+13+11+1、18+17+13+11+2+1、18+17+13+11+3+1、18+17+13+11+3+2+1、18+17+13+11+4+1、18+17+13+11+5+1、18+17+13+11+6+1、18+17+13+11+7+1、18+17+13+11+8+1、
 19+1、19+2+1、19+3+1、19+3+2+1、19+4+1、19+5+1、19+6+1、19+7+1、19+8+1、19+9+1、19+9+2+1、19+9+7+1、19+12+1、19+12+2+1、19+12+3+1、19+12+3+2+1、19+12+4+1、19+12+5+1、19+12+6+1、19+12+7+1、19+12+8+1、19+12+9+1、19+12+9+2+1、19+12+9+7+1、19+12+10+1、19+12+10+2+1、19+12+10+3+1、19+12+10+3+2+1、19+12+10+4+1、19+12+10+5+1、19+12+10+6+1、19+12+10+7+1、19+12+10+8+1、19+12+11+1、19+12+11+2+1、19+12+11+3+1、19+12+11+3+2+1、19+12+11+4+1、19+12+11+5+1、19+12+11+6+1、19+12+11+7+1、19+12+11+8+1、19+13+1、19+13+2+1、19+13+3+1、19+13+3+2+1、19+13+4+1、19+13+5+1、19+13+6+1、19+13+7+1、19+13+8+1、19+13+9+1、19+13+9+2+1、19+13+9+7+1、19+13+10+1、19+13+10+2+1、19+13+

10+3+1、19+13+10+3+2+1、19+13+10+4+1、19+13+10+5+1、19+13+10+6+1、19+13+10+7+1、19+13+10+8+1、19+13+11+1、19+13+11+2+1、19+13+11+3+1、19+13+11+3+2+1、19+13+11+4+1、19+13+11+5+1、19+13+11+6+1、19+13+11+7+1、19+13+11+8+1、

20+1、20+2+1、20+3+1、20+3+2+1、20+4+1、20+5+1、20+6+1、20+7+1、20+8+1、20+9+1、20+9+2+1、20+9+7+1、20+12+1、20+12+2+1、20+12+3+1、20+12+3+2+1、20+12+4+1、20+12+5+1、20+12+6+1、20+12+7+1、20+12+8+1、20+12+9+1、20+12+9+2+1、20+12+9+7+1、20+12+10+1、20+12+10+2+1、20+12+10+3+1、20+12+10+3+2+1、20+12+10+4+1、20+12+10+5+1、20+12+10+6+1、20+12+10+7+1、20+12+10+8+1、20+12+11+1、20+12+11+2+1、20+12+11+3+1、20+12+11+3+2+1、20+12+11+4+1、20+12+11+5+1、20+12+11+6+1、20+12+11+7+1、20+12+11+8+1、20+13+1、20+13+2+1、20+13+3+1、20+13+3+2+1、20+13+4+1、20+13+5+1、20+13+6+1、20+13+7+1、20+13+8+1、20+13+9+1、20+13+9+2+1、20+13+9+7+1、20+13+10+1、20+13+10+2+1、20+13+10+3+1、20+13+10+3+2+1、20+13+10+4+1、20+13+10+5+1、20+13+10+6+1、20+13+10+7+1、20+13+10+8+1、20+13+11+1、20+13+11+2+1、20+13+11+3+1、20+13+11+3+2+1、20+13+11+4+1、20+13+11+5+1、20+13+11+6+1、20+13+11+7+1、20+13+11+8+1、

21+1、21+7+1、21+19+1、21+19+2+1、21+19+3+1、21+19+3+2+1、21+19+4+1、21+19+5+1、21+19+6+1、21+19+7+1、21+19+8+1、21+19+9+1、21+19+9+2+1、21+19+9+7+1、21+19+12+1、21+19+12+2+1、21+19+12+3+1、21+19+12+3+2+1、21+19+12+4+1、21+19+12+5+1、21+19+12+6+1、21+19+12+7+1、21+19+12+8+1、21+19+12+9+1、21+19+12+9+2+1、21+19+12+9+7+1、21+19+12+10+1、21+19+12+10+2+1、21+19+12+10+3+1、21+19+12+10+3+2+1、21+19+12+10+4+1、21+19+12+10+5+1、21+19+12+10+6+1、21+19+12+10+7+1、21+19+12+10+8+1、21+19+12+11+1、21+19+12+11+2+1、21+19+12+11+3+1、21+19+12+11+3+2+1、21+19+12+11+4+1、21+19+12+11+5+1、21+19+12+11+6+1、21+19+12+11+7+1、21+19+12+11+8+1、21+19+13+1、21+19+13+2+1、21+19+13+3+1、21+19+13+3+2+1、21+19+13+4+1、21+19+13+5+1、21+19+13+6+1、21+19+13+7+1、21+19+13+8+1、21+19+13+9+1、21+19+13+9+2+1、21+19+13+9+7+1、21+19+13+10+1、21+19+13+10+2+1、21+19+13+10+3+1、21+19+13+10+3+2+1、21+19+13+10+4+1、21+19+13+10+5+1、21+19+13+10+6+1、21+19+13+10+7+1、21+19+13+10+8+1、21+19+13+11+1、21+19+13+11+2+1、21

10

20

30

40

50

+19+13+11+3+1、21+19+13+11+3+2+1、21+19+13+11+4+1、21+19+13+11+5+1、21+19+13+11+6+1、21+19+13+11+7+1、21+19+13+11+8+1、21+20+1、21+20+2+1、21+20+3+1、21+20+3+2+1、21+20+4+1、21+20+5+1、21+20+6+1、21+20+7+1、21+20+8+1、21+20+9+1、21+20+9+2+1、21+20+9+7+1、21+20+12+1、21+20+12+2+1、21+20+12+3+1、21+20+12+3+2+1、21+20+12+4+1、21+20+12+5+1、21+20+12+6+1、21+20+12+7+1、21+20+12+8+1、21+20+12+9+1、21+20+12+9+2+1、21+20+12+9+7+1、21+20+12+10+1、21+20+12+10+2+1、21+20+12+10+3+1、21+20+12+10+3+2+1、21+20+12+10+4+1、21+20+12+10+5+1、21+20+12+10+6+1、21+20+12+10+7+1、21+20+12+10+8+1、21+20+12+11+1、21+20+12+11+2+1、21+20+12+11+3+1、21+20+12+11+3+2+1、21+20+12+11+4+1、21+20+12+11+5+1、21+20+12+11+6+1、21+20+12+11+7+1、21+20+12+11+8+1、21+20+13+1、21+20+13+2+1、21+20+13+3+1、21+20+13+3+2+1、21+20+13+4+1、21+20+13+5+1、21+20+13+6+1、21+20+13+7+1、21+20+13+8+1、21+20+13+9+1、21+20+13+9+2+1、21+20+13+9+7+1、21+20+13+10+1、21+20+13+10+2+1、21+20+13+10+3+1、21+20+13+10+3+2+1、21+20+13+10+4+1、21+20+13+10+5+1、21+20+13+10+6+1、21+20+13+10+7+1、21+20+13+10+8+1、21+20+13+11+1、21+20+13+11+2+1、21+20+13+11+3+1、21+20+13+11+3+2+1、21+20+13+11+4+1、21+20+13+11+5+1、21+20+13+11+6+1、21+20+13+11+7+1、21+20+13+11+8+1、及び22+1である；

ここで上記のリストは、以上に開示する態様1)から22)の従属関係に基づき可能とされ、また意図されているさらなる態様についての限定とは解釈されない。上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「3+2+1」は、態様3)であって、態様2)に従属し、態様1)に従属することを意味し、すなわち、態様「3+2+1」は、態様2)及び3)の特徴によりさらに限定された態様1)の化合物に相当する。

【0046】

本発明はまた、同位体標識された、特に²H(デューテリウム)標識された式(I)の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式(I)の化合物と同一である。同位体標識された、特に²H(デューテリウム)標識された式(I)の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体²H(デューテリウム)に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、in vivoでの半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式(I)の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式Iの化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式Iの化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

【0047】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機又は有機の酸及び／又は塩基付加塩を意味する、文献、例えば、「Salt selection for basic drugs」、Int. J. Pharm. (1986)、33、201-217。

【0048】

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

【0049】

態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬としての使用に適切である。特に、式(I)の化合物はP2X₇受容体を調節し、すなわち、P2X₇受容体アンタゴニストとして作用し、痛み；神経変性及び神経炎症性疾患；骨関節疾患；閉塞性気道疾患；心血管疾患；眼疾患；皮膚疾患；腹腔及び消化管疾患；泌尿生殖器疾患；癌；他の自己免疫性及びアレルギー性障害；並びに炎症性又は免疫性要素を伴う他の障害等のP2X₇受容体の活性化に関連する疾患の予防又は治療に有用である。

10

【0050】

特に、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、痛みの予防又は治療に適切である。痛みは、急性痛；慢性痛；捻挫および筋挫傷に伴う痛み；慢性関節痛；リウマチ熱に伴う痛み；筋骨格痛；腰部頸部痛；炎症性疼痛；神経因性疼痛；内臓痛；インフルエンザ又は他のウイルス感染症に伴う痛み；癌及び腫瘍浸潤に伴う痛み；関節及び骨痛；非定型顔面痛；偏頭痛に伴う痛み、歯痛及び月経困難；緊張型頭痛及び群発頭痛を含む頭痛；心筋虚血に伴う痛み；機能性腸障害に伴う痛み；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌化学療法に伴う痛み；並びに術後痛を意味する。

20

【0051】

神経因性疼痛は、特に糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症痛、線維筋痛症、HIV関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、及び身体外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素又は慢性炎症性状態により生じる痛みを含む。加えて、神経因性疼痛状態は、「ちくちくした感覚」のような通常は無痛の感覚に伴う痛み（知覚異常および異常感覚）、触れられた際の感受性の増大（知覚過敏）、無害な刺激後の痛みの感覚（動的、静的、熱的または冷感異痛症）、侵害性刺激に対する感受性の増大（熱、冷、機械刺激に対する痛覚過敏症）、刺激の除去後の痛みの感覚の継続（痛覚過敏）又は選択的感覚経路の不在または欠損（痛覚鈍麻）を含む。

30

【0052】

慢性関節痛は、特に関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎及び若年性関節炎を含む。

【0053】

機能性腸障害に伴う痛みは、特に非潰瘍性胃腸障害、非心臓性胸痛及び過敏性腸症候群を含む。

【0054】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、神経変性及び神経炎症性疾患の予防又は治療に適切である。神経変性及び神経炎症性疾患は、アルツハイマー病、並びにクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)及び新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(nvCJD)；筋萎縮性側索硬化症、アミロイドーシス；多発性硬化症及び他の脱髄症；脳動脈硬化症及び血管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；ハンチントン病；レビー小体型認知症；及びパーキンソン病を含むが、これらに限定されない他の認知症性疾患を含む。

40

【0055】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、骨関節疾患の予防又は治療に適切である。骨関節疾患は、関節リウマチ、骨関節炎、痛風又は結晶性関節症等の関節炎；椎間板変性；顎関節変性；骨粗鬆症、ペー

50

ジェット病又は骨壊死等の骨リモデリング疾患；多発性軟骨炎；強皮症；混合結合組織病；脊椎関節症；歯周炎等の歯周病；原発性及び、例えば先天性股関節形成異常に続発性の双方の変形性関節炎／骨関節症に関連する、又はそれらを含む関節炎；頸椎症及び腰椎症；スティル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎及び未分化型脊椎関節炎を含む血清反応陰性脊椎関節炎；化膿性関節炎並びにポット病及びボンセ症候群を含む、結核等の他の感染症関連関節症及び骨障害；尿酸痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患及びカルシウムアパタイト関連性腱、滑液囊及び滑膜炎を含む急性及び慢性の結晶誘発性滑膜炎；ベーチェット病；原発性及び続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症及び限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病及び未分化結合組織疾患；皮膚筋炎及び多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発筋痛症；罹患関節を問わない特発性炎症性関節炎を含む若年性関節炎及び関連症候群並びにリウマチ熱及びその全身性合併症；巨細胞動脈炎、高安動脈炎、チャーク・ストラウス症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎並びにウイルス感染、過敏性反応、クリオグロブリン及び異常タンパクに関連する血管炎を含む血管炎；家族性地中海熱、マックルーウエルズ症候群及び家族性アイルランド熱、菊池病；並びに薬物誘発性関節痛、腱炎及びジストロフィー及び他の炎症性筋疾患を含む筋障害を含む。

10

【0056】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、気道の閉塞性疾患の予防又は治療に適切である。閉塞性気道疾患は、間欠性及び持続性の両方の、そして全ての重篤度の、気管支、アレルギー性、内因性及び外因性喘息、運動誘発性、(アスピリン及びNSAID誘発性を含む)薬物誘発性及び塵埃誘発性喘息を含む喘息及び他の原因の気道過敏症；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；感染性及び好酸球性気管支炎を含む気管支炎；肺気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺及び関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維性肺炎、特発性間質性肺炎、抗悪性腫瘍治療並びに結核及びアスペルギルス症その他の真菌感染症を含む慢性感染の合併症としての線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の脈管炎性及び血栓性障害並びに肺高血圧；気道の炎症及び分泌症状を伴う慢性咳並びに医原性咳の治療を含む鎮咳作用；薬物性鼻炎及び血管神経性鼻炎を含む急性及び慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性及び季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ；並びに感冒を含む急性ウイルス感染症及び呼吸系発疹ウイルス、インフルエンザ、(SARSを含む)コロナウイルス及びアデノウイルスに因る感染症；を含む。

20

30

【0057】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、心血管疾患の予防又は治療に適切である。心血管疾患は、冠動脈及び末梢循環に悪影響を与えるアテローム性動脈硬化；心膜炎；心筋炎；心サルコイドーシスを含む炎症性及び自己免疫性心筋症；虚血再灌流障害；心内膜炎、弁膜炎及び感染性(例えば、梅毒性)血管炎を含む大動脈炎；並びに深部静脈血栓及び静脈瘤の合併症を含む、静脈炎及び血栓症を含む近位及び末梢静脈の障害を含む。

【0058】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、眼疾患の予防又は治療に適切である。眼疾患は、眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜に悪影響を与える自己免疫性、変性又は炎症性の障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；並びにウイルス性、真菌性及び細菌性感染症を含む眼の感染症を含む。

40

【0059】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、皮膚疾患の予防又は治療に適切である。皮膚疾患は、乾癬、火傷、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎若しくは他の湿疹性皮膚疾患及び遅延型過敏反応；植物性及び光線性皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹

50

、血管浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性及び非感染性の両方の蜂窩織炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性皮膚がん及び他の腫瘍性病変；並びに固定薬疹を含む薬物誘発性障害を含む。

【0060】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、腹腔及び消化管疾患の予防又は治療に適切である。腹腔及び消化管疾患は、自己免疫性、アルコール性及びウイルス性肝炎を含む肝炎；肝線維症及び肝硬変；胆嚢炎；急性及び慢性の両方の膵臓炎；非炎症性下痢；舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性食道炎を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸疾患／症候群及び消化管から離れた作用（例えば、片頭痛、鼻炎又は湿疹）を有し得る食物関連アレルギー；例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚若しくは網膜の移植後又は輸血後の急性及び慢性の同種移植拒絶を含む同種移植拒絶；並びに慢性移植片対宿主病；を含む。

10

【0061】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、泌尿生殖器疾患の予防又は治療に適切である。泌尿生殖器疾患は、間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性及び慢性の（間質性）膀胱炎を含む膀胱炎及びハナー潰瘍；急性及び慢性の尿道炎、出血性膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎及び卵管炎；外陰炎；ペイロニー病；並びに（男性及び女性両方の）勃起障害を含む。

20

【0062】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、癌の予防又は治療に適切である。癌の治療は、脳腫瘍、前立腺、肺、乳、卵巣、腸及び結腸、胃、膵臓、皮膚及び（白血病を含む）骨髄並びに非ホジキン及びホジキンリンパ腫等のリンパ増殖系を含み、また、転移性疾患及び腫瘍の再発並びに新生物随伴症候群の予防又は治療を含む。

【0063】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、他の自己免疫性及びアレルギー性障害の予防又は治療に適切である。他の自己免疫性及びアレルギー性障害は、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群及び抗リン脂質症候群を含む。

30

【0064】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、炎症性の又は免疫学的な要素を伴う他の障害の予防又は治療に適切である。炎症性の又は免疫学的な要素を伴う他の障害は、後天性免疫不全症候群(AIDS)、らい病、セザリー症候群及び新生物随伴症候群を含む。

【0065】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、気分、うつ病、睡眠及び不安障害の予防又は治療に適切である。

40

【0066】

さらに、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、外傷誘発性損傷(injury induced trauma)及び脊髄損傷の予防又は治療に適切である。

【0067】

特に、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、下記の群の疾患及び障害の1つ、幾つか又はすべてから選択される疾患の予防又は治療に適切である：

- 1) 痛みであって、急性疼痛；慢性疼痛；捻挫及び筋挫傷に伴う痛み；慢性関節痛；

50

リウマチ熱に伴う痛み；筋骨格痛；腰部頸部痛；炎症性疼痛；神経因性疼痛；内臓痛；インフルエンザ又は他のウイルス感染症に伴う痛み；癌及び腫瘍浸潤に伴う痛み；関節及び骨痛；非定型顔面痛；偏頭痛に伴う痛み、歯痛及び月経困難；緊張型頭痛及び群発頭痛を含む頭痛；心筋虚血に伴う痛み；機能性腸障害に伴う痛み；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌化学療法に伴う痛み；並びに術後痛；を意味する上記痛み；

神経因性疼痛は特に、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症痛、線維筋痛症、H I V関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛及び身体外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素又は慢性炎症性状態により生じる痛みを含む。加えて、神経因性疼痛状態は、「ちくちくした感覚」のような通常は無痛の感覚に伴う痛み（知覚異常および異常感覚）、触れられた際の感受性の増大（知覚過敏）、無害な刺激後の痛みの感覚（動的、静的、熱的又は冷感異痛症）、侵害性刺激に対する感受性の増大（熱、冷、機械刺激に対する痛覚過敏症）、刺激の除去後の痛みの感覚の継続（痛覚過敏）又は選択的感覚経路の不在または欠損（痛覚鈍麻）；を含む。

10

【0068】

慢性関節痛状態は特に関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎及び若年性関節炎；を含む。

【0069】

機能性腸障害に伴う痛みは特に非潰瘍性胃腸障害、非心臓性胸痛及び過敏性腸症候群；を含む。

【0070】

20

2) アルツハイマー病、並びにクロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）及び新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（n v C J D）；アミロイドーシス；筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症及び他の脱髄症；脳動脈硬化症及び血管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；ハンチントン病；レビー小体型認知症；及びパーキンソン病；を含むが、これらに限定されない他の認知症性疾患；等の神経変性及び神経炎症性疾患；

3) 関節リウマチ、骨関節炎、痛風若しくは結晶性関節症；椎間板変性等の関節炎；顎関節変性；骨粗鬆症、ページェット病又は骨壊死等の骨リモデリング疾患；多発性軟骨炎；強皮症；混合結合組織病；脊椎関節症；歯周炎等の歯周病；ベーチェット病；原発性及び続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症及び限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病及び未分化結合組織疾患；皮膚筋炎及び多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発筋痛症；罹患関節を問わない特発性炎症性関節炎を含む若年性関節炎及び関連症候群並びにリウマチ熱およびその全身性合併症；巨細胞動脈炎、高安動脈炎、チャグ・ストラウス症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎並びにウイルス感染、過敏性反応、クリオグロブリン及び異常タンパクに関連する血管炎を含む血管炎；マックルーウエルズ症候群及び家族性アイルランド熱、菊池病；並びに薬物誘発性関節痛、腱炎及び筋障害；等の骨関節疾患；

30

4) 慢性閉塞性肺疾患（C O P D）；嚢胞性線維症；肺気腫；サルコイドーシス；農夫肺及び関連疾患；結核の合併症としての線維症を含む肺線維症；及び気道の炎症及び分泌症状を伴う慢性咳等の閉塞性気道疾患；

5) 炎症性及び自己免疫性心筋症等の心血管疾患；

40

6) 網膜に悪影響を与える変性又は炎症性の障害等の眼疾患；

7) 乾癬、火傷、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎若しくは他の湿疹性皮膚疾患；及び円板状エリテマトーデス等の皮膚疾患；

8) 肝線維症及び肝硬変；胆嚢炎；急性及び慢性の両方の膵臓炎；クローン病；潰瘍性大腸炎を含む大腸炎；及び過敏性腸疾患／症候群等の腹腔及び消化管疾患；

9) 間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；並びに急性及び慢性の（間質性）膀胱炎を含む膀胱炎等の泌尿生殖器疾患；並びに

10) 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高 I g E 症候群及び抗リン脂質症候群等のその他の自己免疫性及びアレルギー性障害。

50

【0071】

最も好ましくは、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、下記の群の疾患及び障害の1つ、幾つか又はすべてから選択される疾患の予防又は治療に適切である：

1) 痛みであって、急性疼痛；慢性疼痛；捻挫および筋挫傷に伴う痛み；慢性関節痛；リウマチ熱に伴う痛み；筋骨格痛（好ましい）；腰部頸部痛；炎症性疼痛；神経因性疼痛（好ましい）；内臓痛；インフルエンザまたは他のウイルス感染症に伴う痛み；癌及び腫瘍浸潤に伴う痛み；関節及び骨痛；非定型顔面痛；偏頭痛に伴う痛み、歯痛及び月経困難；緊張型頭痛および群発頭痛を含む頭痛；心筋虚血に伴う痛み；機能性腸障害に伴う痛み；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌化学療法に伴う痛み；及び術後痛を意味する上記痛み；

10

神経因性疼痛は、特に糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症痛、線維筋痛症、HIV関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛及び身体外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素又は慢性炎症性状態により生じる痛みを含む。加えて、「ちくちくした感覚」のような通常は無痛の感覚に伴う痛み（知覚異常および異常感覚）、触れられた際の感受性の増大（知覚過敏）、無害な刺激後の痛みの感覚（動的、静的、熱的または冷感異痛症）、侵害性刺激に対する感受性の増大（熱、冷、機械刺激に対する痛覚過敏症）、刺激の除去後の痛みの感覚の継続（痛覚過敏）又は選択的感覚経路の不在または欠損（痛覚鈍麻）を含む神経因性疼痛状態；

特に関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎及び若年性関節炎を含む慢性関節痛；

20

特に非潰瘍性胃腸障害、非心臓性胸痛及び過敏性腸症候群を含む機能性腸障害に伴う痛み；

2) 関節リウマチ及び骨関節炎；

3) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）；及び

4) クロウン病。

【0072】

本発明はまた、上記の疾患の治療及び／又は予防のための医薬組成物の製造のための態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物の使用に関する。

【0073】

30

本発明はまた、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物の薬学的に許容される塩並びに医薬組成物及び製剤に関する。

【0074】

本発明に従う医薬組成物は、活性成分として、態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物の少なくとも1つ（又は、その薬学的に許容される塩）と、任意で担体及び／又は希釈剤及び／又はアジュバントとを含む。

【0075】

態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、たとえば（特に経口等の）経腸又は（局所的適用又は吸入を含む）非経口投与用の医薬組成物の形態で 사용할ことができる。

40

【0076】

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

【0077】

50

本発明はまた、薬学的に活性な量の態様1)～22)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又は、その薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、本明細書に言及した疾患又は障害の予防又は治療方法に関する。

【0078】

本明細書における、式(I)、(I_{ST1})、(I_{ST2})及び(I_{ST3})の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ文脈に応じて、そのような化合物の塩(そして特に、薬学的に許容される塩)にも言及しているものと解される。式(I)の化合物について示した好適性は、当然のことながら、式(I_{ST1})の化合物、式(I_{ST2})の化合物及び式(I_{ST3})の化合物、並びに式(I)の、式(I_{ST1})の、式(I_{ST2})及び式(I_{ST3})の化合物の塩及び薬学的に許容される塩に準用される。本発明に従う、医

10

【0079】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」(あるいは「付近」という用語は、本出願において、 $X-10\%X$ から $X+10\%X$ の間、好ましくは $X-5\%X$ から $X+5\%X$ の間を表す。温度の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」(あるいは「付近」という用語は、この出願において、 $Y-10^{\circ}\text{C}$ から $Y+10^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $Y-5^{\circ}\text{C}$ から $Y+5^{\circ}\text{C}$ の間を表す。さらに、本明細書で使用される「室温」(RT)という用語は、約 25°C の温度を表す。数値範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含

20

【0080】

式(I)の化合物は、下記の方法により、実施例に記載された方法により、又は類似の方法により製造することができる。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質又は溶媒により変わるが、そのような条件は、当業者によるルーティンの最適化手順により決定することができる。

【0081】

特に示さない限り、包括的な基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、n及びXは、式(I)に対して定義した通りである。その他使用される略語は、実験の部に定義する。

30

【0082】

場合によっては、包括的な基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、n及びXは、下記のスキームに図示した製法に適合しないため、保護基(PG)の使用が必要となるだろう。保護基の使用は、当技術分野において周知である(例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999参照)。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて導入されているものと仮定する。

【0083】

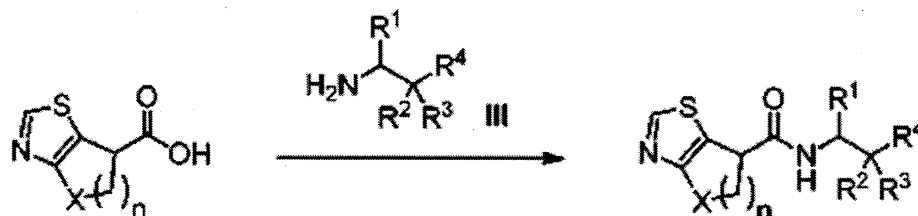
式(I)の化合物の製造：

式(I)の化合物は、EDC・HCl/HOBt、SiliaBond(登録商標)、カルボジイミド/HOAt、HATU/HOAt又はPyBOP等の標準的なアミドカップリング試薬及びDIPEA等の塩基を用い、DCM、THF又はDMF等の溶媒中、好ましくはRTから 45°C の間の温度にて、カルボン酸(II)をアミン(III)と反応させることにより製造することができる(スキーム1)。

40

【0084】

【化5】



スキーム1：式（I）の化合物の合成

10

【0085】

市販されていない場合には、式（II）の化合物は、下記のスキーム及び実験の部に概略した手順に従って製造することができる。

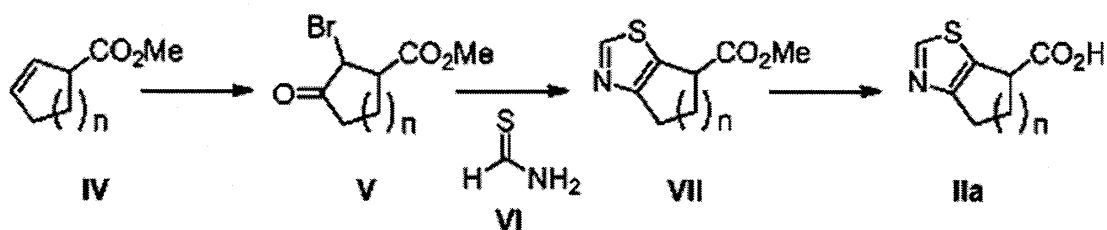
【0086】

Xが $-\text{CH}_2-$ を表す式（II）の化合物は、（1）THF/ H_2O 混合物中、RT付近の温度にて、NBS、及び（2）DCM等の溶媒中、RT付近の温度にて、DMP等の酸化剤を用いたブromohydrin形成／酸化シーケンスによって α -ブロモケトン（V）を生成させることにより、例えばメチルシクロヘキサ-2-エンカルボキシレート（Bioorg. Med. Chem. 1999、7、1505-1511）等のメチルエステル（IV）から製造することができる（スキーム2）。ジオキサン等の溶媒中、60℃から110℃の間の温度にて、チオホルムアミドとの縮合により、チアゾール（VII）を与えられる。チオホルムアミド（VI）は、ジオキサン等の溶媒中、60℃から110℃の間の温度にて、 P_4S_{10} を用いて、ホルムアミドから製造することができる。メチルエステル（VII）のけん化は、好ましくは0℃から45℃の間の温度にて、THF/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 混合物中のLiOH等の標準的な条件下で行うことができ、式（IIa）の化合物を生成する。

20

【0087】

【化6】



30

スキーム2：式（IIa）の化合物の合成

【0088】

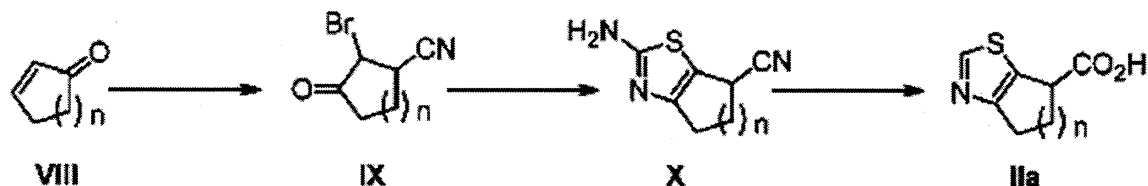
あるいは、Xが $-\text{CH}_2-$ を表す式（II）の化合物は、（1）ノルボルナジエンの存在下、THF等の溶媒中、RT付近の温度にて、 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 及び $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ に触媒されるTMS-CNの付加、及び（2）THF/ H_2O 混合物中、0℃付近の温度にて、NBS等の求電子臭素源を用いた、得られるシリルエノールエーテルのブロモ化によって、対応するシクロアルカ-2-エノン（VIII）から α -ブロモケトン（IX）を生成させることにより、製造することができる（スキーム3）。アミノチアゾール（X）は、ジオキサン等の溶媒中、60℃から100℃の間の温度にて、対応する α -ブロモケトン（IX）のチオ尿素との縮合により製造される。式（X）のアミノチアゾールは、THF中、60℃から80℃の間の温度にて、tBu-亜硝酸を用いてジアゾ化することができる。濃HCl水溶液を用いて、60℃から100℃の間の温度にて、ニトリル基を加水分解することにより、カルボン酸（IIa）を生成する。

40

【0089】

50

【化 7】



スキーム 3：式 (IIa) の化合物の合成

【0090】

Xが-O-を表し、nが2又は3を表す式 (II) の化合物は、(1) THF等の溶媒中、 -78°C にて、それぞれ3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロパナール又は4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタナールの、5-リチウム化2, 4-ジクロロチアゾール (THF等の溶媒中、 -20°C からRTの間の温度にて、2, 4-ジクロロチアゾール及びLDA等の強い非求核塩基から得られる。)への付加、及び(2) DCM等の溶媒中、RTから還流の間の温度にて、DHP及び、PPTS等の触媒を用いた、得られるヒドロキシ基の保護によって、中間体(XII)を生成させることにより製造することができる (スキーム4)。環化前駆体(XIII)は、(1) THF等の溶媒中、 -100°C から -40°C の間の温度にて、nBuLi等のアルキルリチウム種を用いた脱塩素化、及び(2) THF等の溶媒中、 0°C からRTの間の温度にて、TBAF等のフルオリド源による処理により製造することができる。式(XIV)の化合物への環化は、それぞれDMF又はtBuOH等の溶媒中、NaH又はKOtBu等の塩基を用いて、あるいは、トルエン等の溶媒中、 80°C から 110°C の間の温度にて、Pd(OAc)₂、rac-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル及びCs₂CO₃等の塩基を用いたパラジウムを介した処理によって、行うことができる。式(IIb)の化合物は、(1) THF/H₂O等の溶媒混合物中、RT付近の温度にて、例えば触媒量のPTSAを用いて、酸性条件下にてTHP保護基を除去、(2) Mitsunobu反応、及び(3) 60°C から 100°C の間の温度にて、濃HCl水溶液を用いて、ニトリルを加水分解することにより得られる。Mitsunobu反応は、アセトンシアノヒドリン、(nBu)₃P及び1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンを用いて、THF等の溶媒中、 0°C からRTの間の温度にて行うことができる。

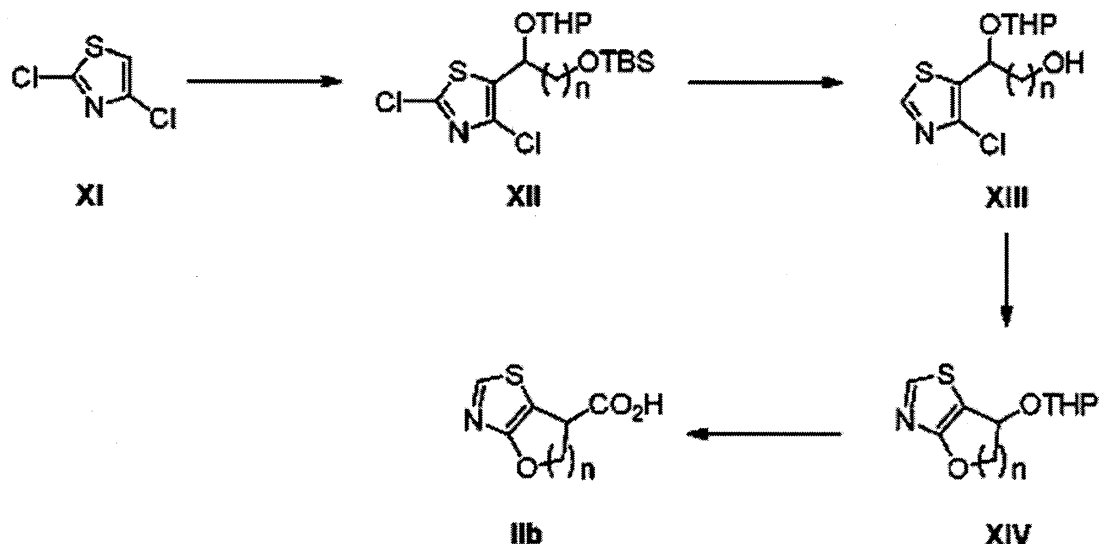
【0091】

10

20

30

【化 8】



スキーム 4 : n が 2 又は 3 を表す式 (I I b) の化合物の合成

【0092】

X が $-\text{O}-$ を表し、n が 1 を表す式 (I I) の化合物は、 120°C から 150°C の間の温度にて、4-ブロモチアゾール (XV) を DL-1, 2-イソプロピリデングリセロールのナトリウム塩と反応させ、続けて MeCN 等の溶媒中、 0°C から RT の間の温度にて、NBS 等の求電子臭素源によりプロモ化することにより製造することができる (スキーム 5)。得られる 5-ブロモチアゾール (XVI) は、(1) MeOH 等の溶媒中、還流付近の温度にて、触媒量の PPTS 等の酸、(2) DCM 等の溶媒中、RT 付近の温度にて、オルトギ酸トリメチル、(3) DCM 等の溶媒中、RT 付近の温度にて、AcBr、及び (4) MeOH 等の溶媒中、RT 付近の温度にて、 K_2CO_3 等の炭酸塩基で順次処理することにより、オキシラン (XVII) を生成する。 -78°C から RT の間の温度にて、オキシラン (XVII) を THF 等のエーテル溶媒に溶解したものを、nBuLi 等のアルキルリチウム試薬、TIPSCl 等のトリアルキルシリルクロリド、及び再度の nBuLi 等のアルキルリチウム試薬で連続的に処理することにより、ジヒドロフロチアゾール (XVIII) が生成される。(1) DCM 等の溶媒中、 0°C から RT の間の温度にて、DMP、及び (2) 0°C 付近の温度にて、tBuOH を助溶媒、2-メチル-2-ブテンを捕捉剤として含む緩衝水溶液中の亜塩素酸ナトリウムを用いた 2 工程の酸化手順により、カルボン酸 (XIX) が与えられる。シリル保護基を除去して式 (I I c) の化合物を形成するには、THF 等の溶媒中、 0°C から RT の間の温度にて、TBAF 等のフルオリド源を用いてそれを行うことができる。

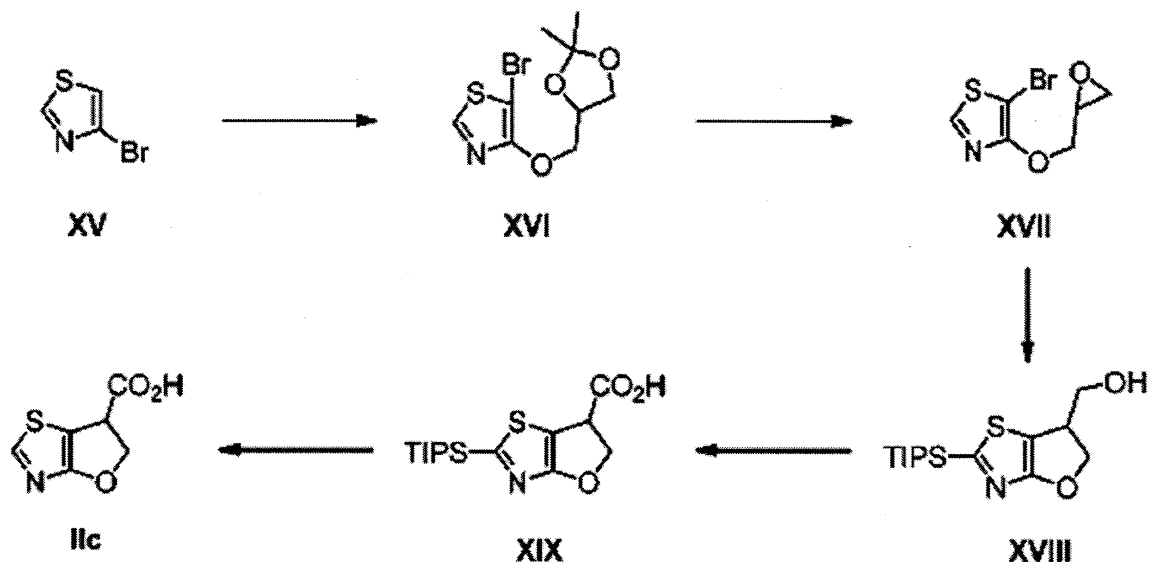
【0093】

10

20

30

【化 9】



【0094】

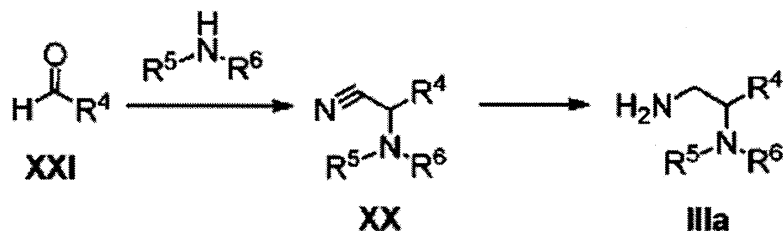
式 (III I) のアミンは、市販されていない場合には、WO 2009/132000に記載され、下記のスキーム中及び実験の部中に概略した手順に従って製造することができる。

【0095】

NR^5R^6 が、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個のフルオロにより置換されたヘテロシクリルを表し、 R^4 がヘテロアリールを表す式 (XX) のアミノニトリル (スキーム 6) は、 TMS-CN 等の適宜なシアン化試薬及び ZnI_2 等の適宜な Lewis 酸触媒の存在下、 $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 等の適宜な溶媒混合物中、 0°C から 80°C の間の温度にて、式 (XXI) のアルデヒドと式 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ のアミンとの間の Strecker 反応により製造することができる。得られる式 (XX) のニトリルは、ラネーニッケル等の適宜な触媒及びアンモニアメタノール等の適宜な溶媒の存在下、 RT 付近の温度にて、水素化条件下での還元により、式 (III a) のジアミン (スキーム 6) に変換することができる。

【0096】

【化 10】



市販されていない場合には、 R^4 がヘテロアリールを表す式 (XXII) のニトリル (スキーム 7) は、2 工程の手順により製造することができる：(i) J. Org. Chem.、2008、73、4、1643-1645に記載される、 KOtBu 等の適宜な塩基、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等の適宜なパラジウム触媒、 dppf 等の適宜なリガンドの存在下、ジオキサン等の適宜な溶媒中、式 Br-R^4 のプロモヘテロアレーンで処理することによるシアノ酢酸メチルのヘテロアリール化、及び(ii) 続けて、 $\text{DMSO}/\text{水}$ 等の

適宜な溶媒混合物中、140℃付近の温度にて、LiCl等の適宜な塩で処理することによる、単離したヘテロアリールシアノ酢酸メチル中間体の脱カルボキシル化。

【0097】

あるいは、市販されていない場合には、R⁴がヘテロアリールを表す式(XXII)のニトリルはJ. Am. Chem. Soc.、2011、133、6948-6951に従って製造することができる。

【0098】

R⁵及びR⁶が、それらが結合する炭素原子と一緒に、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロにより置換されたヘテロシクリルを形成する式(XXIV)のシアノアルケン(スキーム7)は、MeOH等の適宜な溶媒中、0℃から60℃の間の温度にて、式(XXII)のヘテロアリールアセトニトリルを、KOH又はNaOMe等の適宜な塩基で処理することにより、式R⁵COR⁶のケトンとKnoevenagel縮合することにより製造することができる。

【0099】

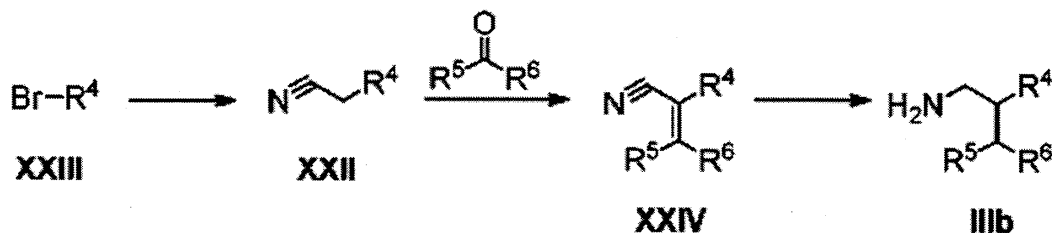
式(IIIb)の各アミン(スキーム7)は、2工程の手順を用いて、式(XXIV)のシアノアルケンを還元することにより製造することができる：(i) Pd/C等の適宜な触媒の存在下、水素化、次いで(ii) ラネーニッケル等の適宜な触媒の存在下、水素化。どちらの工程も、アンモニアメタノール等の適宜な溶媒中、RT付近の温度にて行われる。

【0100】

あるいは、式(IIIb)のアミンは、BH₃・THF錯体等の適宜な還元剤の存在下、THF等の適宜な溶媒中、60℃付近の温度にて、式(XXIV)のシアノアルケンを還元することにより製造することができる。

【0101】

【化11】



スキーム7：R⁴がヘテロアリールを表し、R⁵及びR⁶が、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロシクリルを表す式(IIIb)のアミンの合成

【0102】

市販されていない場合には、R⁴がヘテロアリールを表す式(XXII)のヘテロアリールアセトニトリル(スキーム8)は、式Br-R⁴のブロモヘテロアレンから、上記の2工程の手順により製造することができる。

【0103】

式(XXV)のニトリル(スキーム8)は、NaH又はtBuOK等の塩基の存在下、THF又はDMSO等の適宜な有機溶媒中、好ましくは0℃からRTの間の温度にて、式(XXII)のヘテロアリールアセトニトリルを、mが1、2又は3を表し、R⁷及びR⁸が水素又はフルオロを表すBr-(CH₂)_m-CR⁷R⁸-(CH₂)₂-Br等のジハロアルカンによってジアルキル化することにより製造することができる。

【0104】

式(IIIc)のアミン(スキーム8)は、例えば、ラネーニッケル等の適宜な触媒及びアンモニアメタノール等の適宜な溶媒の存在下、RT付近の温度にて、あるいは、THF等の適宜な溶媒中、70℃付近の温度にて、BH₃・THF錯体などの適宜な還元剤により、水素化条件下、式(XXV)のニトリルを還元することにより製造することができる

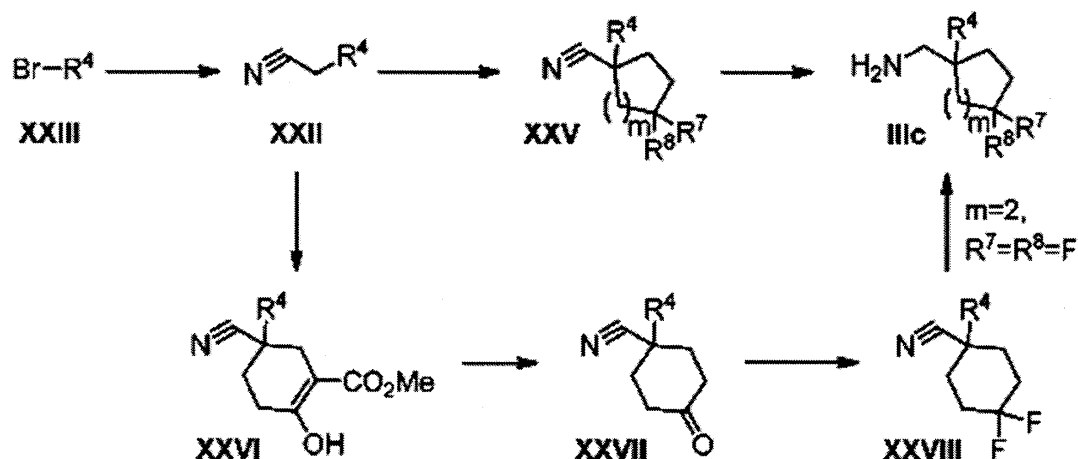
【0105】

mが2を表し、 R^7 及び R^8 がフルオロを表す式(IIIc)のアミン(スキーム8)は、例えば4工程のシーケンスに従って製造することができる：(i) J. Org. Chem.、2007、72、7455-7458に従い、式(XXII)のアセトニトリル誘導体を、アクリル酸メチルとタンデム二重Michael付加-Dieckmann縮合反応、(ii) 式(XXII)の化合物の合成について上記した条件に従い、式(XXVI)の中間体をKrapcho脱カルボキシル化、(iii) DCM等の適宜な溶媒中、 -78°C からRTの間の温度にて、DASTを用いて、式(XXVII)のケトン中間体をニフッ素化、及び(iv) 式(XXV)からの式(IIIc)のアミンの合成について記載したような条件に従い、式(XXVIII)のニトリルを還元。

10

【0106】

【化12】



20

スキーム8： R^4 がヘテロアリアルを表し、 R^7 及び R^8 が水素又はフルオロを表し、 m が1、2又は3を表す式(IIIc)のアミンの合成

【0107】

市販されていない場合には、 R^9 及び R^{10} が水素を表し、 m が1、2又は3を表す式(XXX)のアミン(スキーム9)は、Angew. Chem. Int. Ed.、2005、44、1549-1551に従って、例えばN-(ジフェニルメチレン)グリシントerpブチルエステルを式(XXIX)の臭化又はヨウ化シクロアルキル(Xはブromo又はヨードを表す。)によってアルキル化することにより製造することができる。続いて、得られる式(XXX)のエステルは、THF等の適宜な溶媒中、 0°C からRTの間の温度にて、例えば水素化リチウムアルミニウムを用いて還元することにより、 R^7 及び R^8 が水素を表す式(IIId)のアミノアルコールを与える。

30

【0108】

市販されていない場合には、 R^9 がヒドロキシを表し、 R^{10} が水素を表し、かつ m が1、2又は3を表すか、又は R^9 と R^{10} がエチレンジオキシ基を形成し、かつ m が1、2又は3を表す式(XXX)のアミン(スキーム9)は、 R^9 及び R^{10} が水素を表す式(XXX)のアミンの合成について前記した通りに製造することができる。

40

【0109】

メチルエステル(R^{11} はMeを表す。)として市販されていない場合には、 R^{11} がtBuを表し、 R^{12} がBoc(又はZ、他の場合)を表す式(XXXI)の化合物(スキーム9)は、Et₃N又はNaOH等の塩基の存在下、DCM又はジオキサン/水等の適宜な溶媒中、 0°C からRTの間の温度にて、 R^9 がヒドロキシを表し、 R^{10} が水素を表す式(XXX)のアミンをBoc-無水物(又はZ-Cl、他の場合)で処理することにより製造することができる。得られる化合物は、DCM等の適宜な溶媒中、RT付近の

50

温度にて、例えばDMPを用いて酸化することにより、 R^{11} がtBu又はMeを表し、 R^{12} がBoc又はZを表す式(XXXII)のケトンを与える。

【0110】

あるいは、 R^{11} がtBu又はMeを表し、 R^{12} がZを表す式(XXXII)のケトン(スキーム9)は2工程の手順により製造することができる：(i) 式(XXXI)の化合物の合成について前記した条件を用いて、 R^9 及び R^{10} がエチレンジオキシ基を形成する式(XXX)のアミンのZ-保護、及び(ii) RT付近の温度にて、HCl水溶液等の酸性条件及びMeCN又はTHF等の適宜な有機溶媒を用いて、ケタール保護基の開裂。

【0111】

市販されていない場合には、 R^{11} がtBu又はMeを表し、 R^{12} がBoc又はZを表す式(XXXIII)の化合物(スキーム9)は、DAST又はビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド等のフッ素化試薬を用いて、THF又はDCM等の適宜な溶媒の存在下、0℃からRTの間の温度にて、 R^{11} がtBu又はMeを表し、 R^{12} がBoc又はZを表す式(XXXII)のケトンをフッ素化することにより製造することができる。

【0112】

R^{12} がBoc又はZを表す式(XXXIV)の化合物(スキーム9)は、 R^9 及び R^{10} が水素を表す式(XXX)のエステルの還元において記載したような条件に従い、 R^{11} がtBu又はMeを表し、 R^{12} がBoc又はZを表す式(XXXIII)のエステルを還元することにより製造することができる。

【0113】

R^7 及び R^8 がフルオロを表し、mが1、2又は3を表す式(IIId)のアミン(スキーム9)は、 R^{12} がBoc(又はZ、他の場合)を表す式(XXXIV)の化合物から、ジオキサン、EtOAc又はDCM等の適宜な溶媒の存在下、HCl又はTFA等の適宜な酸を用いて(又は、活性炭パラジウム等の適宜な触媒及びMeOH又はジオキサン等の適宜な溶媒の存在下、水素化条件下、他の場合)、RT付近の温度にて、Boc開裂(又はZ開裂、他の場合)により製造することができる。

【0114】

R^7 がフルオロを表し、 R^8 が水素を表し、mが1、2又は3を表す式(IIId)のアミンは、DCM等の溶媒中、-78℃からRTの間の温度にて、例えばDASTを用いて、 R^{11} がtBu又はMeを表し、 R^{12} がBoc又はZを表す式(XXXI)の化合物をフッ素化し、次いで、(1) R^9 及び R^{10} が水素を表す式(XXX)のエステルの還元について記載したような条件に従い、エステルを還元し、及び(2) 式(XXXIV)の化合物について記載したような条件に従い、Boc(又はZ、他の場合)を除去することにより製造することができる。

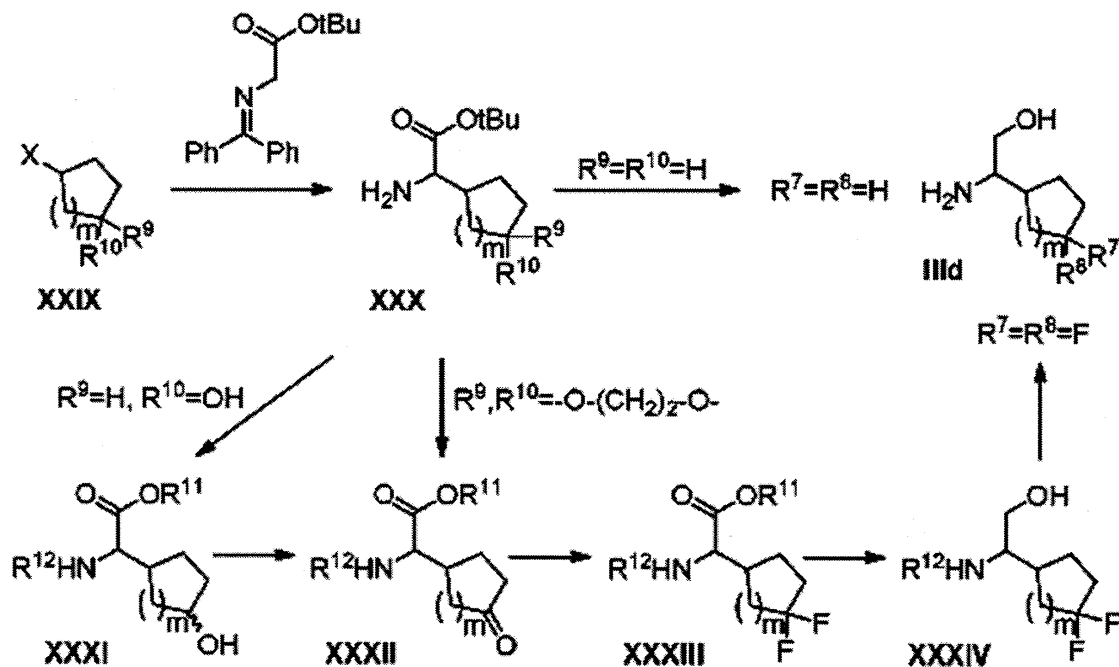
【0115】

10

20

30

【化 1 3】



スキーム 9 : R^7 及び R^8 が水素又はフルオロを表し、 m が 1、2 又は 3 を表す
式 (I I I d) のアミンの合成

【0 1 1 6】

実験の部

(この項において、及び明細書の上記の部分において使用される) 略語:

A c	アセチル	
a n h.	無水物	
a q.	水溶液	
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
n B u	n -ブチル	30
t B u	t e r t -ブチル	
C C	カラムクロマトグラフィー	
c o d	1, 5 -シクロオクタジエン	
c o n c.	濃縮した	
c o m b.	合わせた	
D A S T	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C M	ジクロロメタン	
D H P	3, 4 -ジヒドロ - 2 H -ピラン	
D I P A	ジイソプロピルアミン	40
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M P	D e s s - M a r t i n ペルヨージナン	
D M S O	ジメチルスルフォキシド	
d p p f	1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
E t	エチル	
E D C . H C l	N - (3 -ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩	
h	時間	
H A T U	O - (7 -アザベンゾトリアゾール - 1 -イル) -	50

	N, N, N', N' -	
	テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H e p t	ヘプタン	
H O A T	1-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール	
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H V	高真空	
L C - M S	液体クロマトグラフィー-質量分析	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル濃度	
M e	メチル	10
M e C N	アセトニトリル	
m i n	分	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N M R	核磁気共鳴	
o r g.	有機	
P P T S	ピリジニウム-p-トルエンスルフォネート	
P T S A	p-トルエンスルホン酸	
P y B O P	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスフォニウムヘキサフルオロ- ホスフェート	20
R T	室温	
s a t.	飽和	
s o l n.	溶液	
T B A F	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	
T B S	t e r t -ブチルジメチルシリル	
T f	トリフルオロメタンスルホニル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T H P	テトラヒドロピラン	
T I P S	トリイソプロピルシリル	30
T M S	トリメチルシリル	
t _R	保持時間	
U V	紫外線	
V i s	可視	
Z	ベンジルオキシカルボニル	

【0117】

A. 使用した定性分析法

核磁気共鳴：

Brucker Advance 400、400MHz；化学シフトは、使用する溶媒に対するppmで示す；多重度：s＝一重項、d＝二重項、t＝三重項、q＝四重項、m＝多重項、br＝広域、結合定数はHzで示す。 40

【0118】

分析HPLC-MS法：

HPLC-MS分析は、Dionex Ultimate HPG-3000ポンプ及びDionex Ultimate 3000光ダイオードアレイ検出器を備えたThermo MSQ質量分光計上で行った。

【0119】

(1) 溶出液：A：H₂O＋0.05% HCOOH、B：CH₃CN；勾配：5%Bから95%Bへ(0.0min－2.0min)、95%B(2.0min－2.3min)；流速：1.8mL/min；検出：UV/Vis＋MS、t_Rはminで表す；カ 50

ラム：A s c e n t i s E x p r e s s C18、2.7 μ m、2.1 x 50 mm。

【0120】

(2) 溶出液：A： H_2O +0.05% NH_4OH 、B： CH_3CN ；勾配：5%Bから95%Bへ(0.0 min-2.0 min)、95%B(2.0 min-2.3 min)；流速：1.8 mL/min；検出：UV/V is+MS、 t_R はminで表す；カラム：A s c e n t i s E x p r e s s C18、2.7 μ m、2.1 x 50 mm。

【0121】

HPLC-MS分析は、D i o n e x HPG-3200RSポンプ(又はA g i l e n t G4220A)及びD i o n e x DAD-3000RS光ダイオードアレイ検出器(又はA g i l e n t G4212A)を備えたT h e r m o M S Q P l u s 質

10

【0122】

(3) 溶出液：A： H_2O +0.04%TFA、B： CH_3CN ；勾配：5%Bから95%Bへ(0.0 min-1.0 min)、95%B(1.0 min-1.5 min)；流速：4.5 mL/min；検出：UV/V is+MS、 t_R はminで表す；カラム：W a t e r s X B r i d g e C18、2.5 μ m、4.6 x 30 mm。

【0123】

(4) 溶出液：A： H_2O +0.04%TFA、B： CH_3CN ；勾配：2%Bから40%Bへ(0.0 min-0.8 min)、40%Bから95%Bへ(0.8 min-1.2 min)、95%B(1.2 min-1.5 min)；流速：4.5 mL/min

20

【0124】

使用した精製方法

分取用LC-MS法：

分取用HPLC/MS精製は、b i n a r y g r a d i e n t m o d u l e (2545)、HPLCポンプ(515)、光ダイオードアレイ検出器(2998)及び質量検出器(3100)を備えたW a t e r s システム上で行った。

【0125】

酸性溶出液：A： H_2O +0.1% $HCOOH$ 、B： CH_3CN +0.1% $HCOOH$ ；塩基性溶出液：A： H_2O +0.1% NH_4OH 、B： CH_3CN +0.1% NH_4OH ；流速：4.0 mL/min；カラム：W a t e r s X B r i d g e C18、5 μ m OBD(登録商標)、1.9 x 50 mm。

30

【0126】

順相勾配：75%A(0.0 min-0.2 min)、75%Aから65%Aへ(0.2 min-0.3 min)、65%Aから35%Aへ(0.3 min-3.2 min)、35%Aから5%Aへ(3.2 min-3.3 min)、5%A(3.3 min-4.3 min)。

【0127】

極性勾配：90%A(0.0 min-0.2 min)、90%Aから80%Aへ(0.2 min-0.3 min)、80%Aから50%Aへ(0.3 min-3.2 min)、50%Aから5%Aへ(3.2 min-3.3 min)、5%A(3.3 min-4.3 min)。

40

【0128】

高極性勾配：95%A(0.0 min-0.3 min)、95%Aから65%Aへ(0.3 min-3.2 min)、65%Aから5%Aへ(3.2 min-3.3 min)、5%A(3.3 min-4.3 min)。

【0129】

【表 1】

	酸性	塩基性
高極性勾配	(A)	—
極性勾配	(B)	(D)
順相勾配		(C)

【0130】

10

分取用HPLC/MS精製は、Gilson 215オートサンプラー、Gilson 333/334ポンプ、Dionex MSQ Plus検出器システム及びDionex UVD340U（又はDionex DAD-3000）UV検出器を備えたGilson HPLCシステム上で行った。

【0131】

方法（E）：溶出液：A：CH₃CN、B：H₂O+0.5% HCOOH；勾配：80% Bから5% Bへ（0.0min-4.0min）、5% B（4.0min-6.0min）；流速：75mL/min；カラム：Waters XBridge C18、10um、30x75mm。

【0132】

20

方法（F）：溶出液：A：CH₃CN、B：H₂O+0.5% HH₄OH；勾配：80% Bから5% Bへ（0.0min-4.0min）、5% B（4.0min-6.0min）；流速：75mL/min；カラム：Waters XBridge C18、10um、30x75mm。

【0133】

方法（G）：溶出液：A：CH₃CN、B：H₂O+0.5% HCOOH；勾配：100% B（0.0min-1.0min）、100% Bから80% Bへ（1.0min-3.5min）、80% Bから5% Bへ（3.5min-4.0min）、5% B（4.0min-6.0min）；流速：75mL/min；カラム：Waters Atlantis T3 OBD、10um、30x75mm。

30

【0134】

ラセミ体は、分取用キラルHPLCにより、それらのエナンチオマーに分離することができる。

【0135】

以下の実施例は本発明を説明するものであり、その範囲を限定するものではまったくない。

【0136】

A. 前駆体と中間体の製造：

A. 1 カルボン酸誘導体（II）の合成

A. 1. 1. 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸の合成

40

A. 1. 1. 1. メチル 2-ブロモ-3-オキソシクロヘキサンカルボキシレート NBS（9.08g、51.0mmol）を、メチル シクロヘキサ-2-エンカルボキシレート（5.96g、42.5mmol）[Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1505-1511]をTHF/H₂O（500mL、9：1）中に溶解したものに、0℃にて添加した。混合物をRTまで温まるようにし、そして2h攪拌した。次いで、飽和Na₂S₂O₃水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液を添加し、そして混合物を真空濃縮した。残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液の間で分画した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液及び塩水（brine）で複数回洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。

50

【0137】

残渣をDCM (386 mL) 中に溶解し、そしてDMP (24.54 g、57.9 mmol) を0℃にて添加した。混合物をRTまで温まるようにし、そして2 h 攪拌した。次いで、混合物を飽和Na₂SO₃ 水溶液及び飽和NaHCO₃ 水溶液の添加によりクエンチし、H₂O で希釈し、そしてDCMで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして真空濃縮した。CC (MeOH/DCM 0~0.5%) により精製して、黄色のオイルを得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.75 (dd、J=6.7、1.0 Hz、0.2 H)、4.65 (d、J=3.7 Hz、0.8 H)、3.75、3.75 (2 s、3 H)、3.16-3.01、2.85-2.79、2.47-2.39、2.35-2.29 (4 m、3 H)、2.28-1.95、1.88-1.79、1.72-1.59 (3 m、4 H)。

10

【0138】

A. 1. 1. 2. メチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-7-カルボキシレート
0℃にて、細かく砕いたP₄S₁₀ (9.35 g、21.0 mmol) を、ホルムアミド (4.73 g、105.0 mmol) のジオキサン (28.5 mL) 中の混合物に添加した。次いで、混合物を封止したバイアル内で100℃にて1.5 h 攪拌し、RTに冷却し、ろ過した。ろ液を、メチル 2-ブロモ-3-オキソシクロヘキサンカルボキシレート (2.06 g、8.76 mmol) のジオキサン (16.5 mL) 中の混合物に添加し、封止したバイアル内で80℃にて一晩攪拌した。混合物を、飽和NaHCO₃ 水溶液の添加によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 10~40%) により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3): t_R = 0.47 min; [M+H]⁺: 198.16。

20

【0139】

A. 1. 1. 3. 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-7-カルボン酸
メチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-7-カルボキシレート (1.22 g、6.11 mmol) 及びLiOH・H₂O (0.39 g、9.17 mmol) をTHF/MeOH/H₂O (60 mL、3:1:1) 中に混合したものを、RTにて75 min 攪拌した。混合物をpH=3に酸性化し、DCMで抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄ 上で乾燥し、そして真空濃縮して、黄色の固体を得た。LC-MS (3): t_R = 0.32 min; [M+H]⁺: 184.21。

30

【0140】

A. 1. 2. 5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボン酸の合成

A. 1. 2. 1. 2-ブロモ-3-オキソシクロペンタンカルボニトリル
ビスクロ [2.2.1] ヘプター-2, 5-ジエン (0.84 g、9.14 mmol)、次いで、Gd(OTf)₃ (1.84 g、3.05 mmol)、2-シクロペンテン-1-オン (5.00 g、60.9 mmol) 及びTMS-CN (9.25 g、91.4 mmol) を、Ni(cod)₂ (0.84 g、3.04 mmol) をTHF (160 mL) 中に溶解した脱気溶液に添加し、混合物をRTにて4 h 攪拌した。次いで、混合物を固体NaHCO₃ 及び飽和NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣の黄色のオイルをTHF/H₂O (450 mL、9:1) 中に溶解した。0℃にて、NBS (11.98 g、67.3 mmol) を添加し、そして混合物を0℃にて30 min 攪拌した。次いで、混合物を飽和Na₂SO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを5% NaHCO₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣をEtOAc中に再溶解し、複数回5% NaHCO₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、有機層を合わせたものをNa₂SO₄ 上で乾燥し、真空濃縮して、茶色の液

40

50

体を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.42 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 0.5H)、4.34 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 0.5H)、3.43–3.40 (m, 0.5H)、3.33–3.28 (m, 0.5H)、2.72–2.26 (m, 4H)。

【0141】

A. 1. 2. 2. 2-アミノ-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボニトリル

2-ブロモ-3-オキソシクロペンタンカルボニトリル (A. 1. 2. 1. からの粗製物; 約13g) 及びチオ尿素 (13.77g, 181mmol) をジオキサン (600mL) 中に混合したものを、80℃にて1h攪拌した。混合物をRTに冷却し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗淨し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。CC (MeOH (0.5% Et₃N) / DCM 2~20%) により精製して、茶色の固体を得た。LC-MS (3): $t_R=0.19\text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 166.06。

10

【0142】

A. 1. 2. 3. 5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボニトリル

2-アミノ-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボニトリル (1.00g, 6.05mmol) をTHF (54mL) 中に溶解したものに、亜硝酸tert-ブチル (1.04g, 9.08mmol) を添加し、混合物を65℃にて3h攪拌した。次いで、混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗淨し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。CC (EtOAc / Hept 10~80%) により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS (4): $t_R=0.52\text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 151.13。

20

【0143】

A. 1. 2. 4. 5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボン酸

5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボニトリル (265mg, 1.59mmol) を濃HCl水溶液中に溶解したものを、90℃にて45min密封した管内で攪拌した。混合物をpH=3に調整し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗淨し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3): $t_R=0.33\text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 170.03。

30

【0144】

A. 1. 3. 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [d] チアゾール-8-カルボン酸の合成

A. 1. 3. 1. 2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [d] チアゾール-8-カルボニトリル

ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2, 5-ジエン (0.50g, 5.45mmol)、次いで、Gd (OTf)₃ (1.10g, 1.82mmol)、2-シクロヘプテン-1-オン (5.00g, 36.3mmol) 及びTMS-CN (5.51g, 54.5mmol) を、Ni (cod)₂ (0.50g, 1.82mmol) をTHF (100mL) 中に溶解した脱気溶液に添加し、混合物をRTにて4h攪拌した。次いで、混合物を固体NaHCO₃及び飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗淨し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。

40

【0145】

残渣の黄色のオイルを、THF / H₂O (200mL, 9:1) 中に溶解した。0℃にて、NBS (5.53g, 31.0mmol) を添加し、混合物を0℃にて30min攪拌した。次いで、混合物を飽和Na₂SO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを5%NaHCO₃水溶液及び塩水で洗淨した。Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮した。残渣をEtOAc中に再溶解し、5%NaHCO₃水溶液及び塩水で複数回洗淨し、有機層を合わせたものをNa₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮して、

50

残渣をEtOAc/Hept (1:1)を溶出液として、SiO₂プラグ上でろ過した。

【0146】

真空濃縮の後、残渣の茶色のオイル及びチオ尿素 (6.34 g、83.2 mmol) を、ジオキサン (330 mL) 中に溶解し、混合物を80℃にて2 h 攪拌した。次いで、混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。CC (MeOH/DCM 2~20%) により精製して、茶色のオイルを得た。LC-MS (3): t_R = 0.34 min; [M+H]⁺: 194.21。

【0147】

A. 1. 3. 2. 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [d] チアゾール-8-カルボニトリル 10

2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [d] チアゾール-8-カルボニトリル (1.00 g、5.17 mmol) をTHF (4 mL) 中に溶解したものに、亜硝酸tert-ブチル (0.65 g、5.68 mmol) を添加し、混合物を65℃にて2.5 h 攪拌した。次いで、混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 2~40%)、CC (MeOH/DCM 0~1.5%) 及び分取用 (prep.) HPLC (E) により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 179.23

。

20

【0148】

A. 1. 3. 3. 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [d] チアゾール-8-カルボン酸

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [d] チアゾール-8-カルボニトリル (151 mg、0.84 mmol) を濃HCl水溶液 (2 mL) 中に溶解したものを、90℃にて1 h 密封した管内で攪拌した。混合物をpH = 3に調整し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮して、ベージュ色の固体を得た。LC-MS (3): t_R = 0.36 min; [M+H]⁺: 198.20。

【0149】

A. 1. 4. 6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2, 3-d] チアゾール-7-カルボン酸の合成 30

A. 1. 4. 1. 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2, 4-ジクロロチアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

n-BuLiをヘキサン中に溶解したもの (2.3 M、10.9 mL、25.0 mmol) を、-20℃にて、DIPA (3.5 mL、25.0 mmol) をTHF (102 mL) 中に溶解したものに添加した。溶液を-20℃にて30 min 攪拌し、次いで、それを-78℃に冷却し、2, 4-ジクロロチアゾール (3.50 g、22.7 mmol) をTHF (16 mL) 中に溶解したものを添加した。混合物を-78℃にて30 min 攪拌し、次いで、3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-プロパナール (4.51 g、22.7 mmol) を添加し、混合物を-78℃にて1 h 攪拌した。次いで、混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 2~15%) により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3): t_R = 1.08 min; [M+H]⁺: 342.08。 40

【0150】

A. 1. 4. 2. 5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)-2, 4-ジクロロチアゾール

3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2, 4-ジクロロチアゾール 50

ル-5-イル) プロパン-1-オール (6.62 g、19.3 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (8.9 mL、96.7 mmol) 及び PPTS (0.49 g、1.93 mmol) を DCM (75 mL) 中に溶解したものを、還流下、2 h 攪拌した。次いで、揮発物を真空除去し、残渣を CC (EtOAc/Hept 1~10%) により精製して、生成物を異性体の混合物の無色のオイルとして得た。LC-MS (3): $t_R = 1.27 \text{ min}; 1.28 \text{ min}; [M+H]^+ : 426.11; 426.10$ 。

【0151】

A. 1. 4. 3. 5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-クロロチアゾール

n-BuLi をヘキサン中に溶解したもの (2.2 M、9.6 mL、21.0 mmol) を、 -78°C にて、5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)-2,4-ジクロロチアゾール (6.89 g、16.2 mmol) を THF (125 mL) 中に溶解したものに添加した。混合物を -78°C にて 45 min 攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によりクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 2~20%) により精製して、生成物を異性体の混合物の黄色のオイルとして得た。LC-MS (3): $t_R = 1.15 \text{ min}; 1.16 \text{ min}; [M+H]^+ : 392.17; 392.17$ 。

【0152】

A. 1. 4. 4. 3-(4-クロロチアゾール-5-イル)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール

TBAF を THF 中に溶解したもの (1 M、19.2 mL、19.2 mmol) を、 0°C にて、5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-クロロチアゾール (6.27 g、16.0 mmol) を THF (80 mL) 中に溶解したものに添加し、混合物を RT まで温まるようにし、そして一晩攪拌した。次いで、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によりクエンチし、そして EtOAc で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 20~85%) により精製して、生成物を異性体の混合物の黄色のオイルとして得た。LC-MS (3): $t_R = 0.55 \text{ min}; 0.57 \text{ min}; [M+H]^+ : 278.11; 278.10$ 。

【0153】

A. 1. 4. 5. 7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2,3-d] チアゾール

3-(4-クロロチアゾール-5-イル)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール (520 mg、1.87 mmol) を MePh (10 mL) 中に溶解したものを、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (63 mg、0.28 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (140 mg、0.35 mmol) 及び Cs_2CO_3 (915 mg、2.81 mmol) を仕込んだ Ar で満たしたバイアルに添加した。バイアルを密封し、予熱したオイルバス (100°C) に一晩置いた。次いで、混合物を DCM で希釈し、セライト上でろ過し、真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 20~80%) により精製して、生成物を異性体の混合物の黄色のオイルとして得た。LC-MS (3): $t_R = 0.60 \text{ min}; 0.64 \text{ min}; [M+H]^+ : 241.94; 241.94$ 。

【0154】

A. 1. 4. 6. 6,7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2,3-d] チアゾール-7-オール

7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-

10

20

30

40

50

ピラノ [2, 3-d] チアゾール (895 mg、3.71 mmol) と PTSA (141 mg、0.74 mmol) を THF/H₂O (7.4 mL、1:1) 中に溶解したものを、RT にて一晩撹拌した。混合物を DCM で希釈し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 40~100%) により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3): t_R = 0.23 min; [M+H]⁺: 158.15。

【0155】

A. 1. 4. 7. 6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2, 3-d] チアゾール-7-カルボニトリル

6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2, 3-d] チアゾール-7-オール (0.65 g、4.14 mmol)、アセトンシアノヒドリン (880 mg、10.3 mmol) 及び (n-Bu)₃P (1.67 g、8.27 mmol) を THF (79 mL) 中に混合したものに、0℃ にて 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2.09 g、8.27 mmol) を添加した。混合物を 0℃ にて 30 min 撹拌し、次いで、それを RT まで温まるようにし、2 h 撹拌した。次いで、反応混合物をジイソプロピルエーテルで希釈し、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。CC (EtOAc/Hept 5~70%) により精製して、黄色の固体を得た。LC-MS (3): t_R = 0.36 min; [M+H]⁺: 167.13。

【0156】

A. 1. 4. 8. 6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2, 3-d] チアゾール-7-カルボン酸

6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ [2, 3-d] チアゾール-7-カルボニトリル (462 mg、2.78 mmol) を HCl 水溶液 (32%、13.9 mL) 中に溶解したものを、60℃ にて 30 min 撹拌した。氷浴による冷却下、混合物の pH を約 3 に調整し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮して、ベージュ色の固体を得た。LC-MS (3): t_R = 0.33 min; [M+H]⁺: 186.18。

A. 1. 5. 5, 6-ジヒドロフロ [2, 3-d] チアゾール-6-カルボン酸の合成

A. 1. 5. 1. 4-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)チアゾール

NaH (鉱油中 60% 分散液、12.19 g、305.3 mmol) を、DL-1, 2-イソプロピリデングリセロール (16.11 g、121.8 mmol) に少しずつ添加し、そして混合物をガスの発生が止むまで撹拌した (RT にて約 30 min、次いで、60℃ にて 2 h)。次いで、4-ブロモチアゾール (20.00 g、121.9 mmol) を添加し、混合物を 140℃ にて 45 min 撹拌した。次いで、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣を蒸留に供して、揮発物を (HV、60℃) 除去した。残渣を CC (EtOAc/Hept 5~40%) により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3): t_R = 0.52 min; [M+H]⁺: 216.20。

【0157】

A. 1. 5. 2. 5-ブロモ-4-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)チアゾール

NBS (11.94 g、67.1 mmol) を、4-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)チアゾール (13.75 g、63.9 mmol) を MeCN (320 mL) 中に溶解したものに、0℃ にて、90 min かけて加えた。混合物をさらに 0℃ にて 30 min 撹拌し、次いで、それを 5% NaHCO₃ 水溶液の添加によりクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせたものを 5% NaHCO₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。LC-MS (3): t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: 294.13。

【0158】

A. 1. 10. 3. 5-ブロモ-4-(オキシラン-2-イルメトキシ)チアゾール
5-ブロモ-4-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)
チアゾール(18.80g、63.9mmol)とPPTS(0.80g、3.19mmol)をMeOH(256mL)中に溶解したものを、還流下、3h攪拌した。さらにPPTS(0.40g、1.60mmol)を添加し、そして混合物を、還流下、さらに2h攪拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をMeOH(256mL)中に溶解し、還流下、2h攪拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をDCM(256mL)中に溶解し、オルトギ酸トリメチル(10.5mL、95.8mmol)で処理した。混合物をRTにて一晩攪拌した。次いで、さらなるオルトギ酸トリメチル(3.5mL、31.9mmol)を添加し、混合物をRTにて1h攪拌した。次いで、混合物を真空濃縮し、残渣をDCM(256mL)中に溶解し、AcBr(5.73mL、76.7mmol)で処理し、RTにて90min攪拌した。次いで、混合物を真空濃縮し、残渣をMeOH(320mL)中に溶解し、K₂CO₃(17.66g、128mmol)を混合物に加えた。混合物をRTにて90min攪拌した後、混合物をろ過し、ろ液を冷飽和NH₄Cl水溶液に注いだ。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。残渣をCC(EtOAc/Hept 2-40%)により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS(3): t_R=0.60min; [M+H]⁺: 236.06。

【0159】

A. 1. 5. 4. (2-(トリイソプロピルシリル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-イル)メタノール
n-BuLiをヘキサン中に溶解したもの(2.18M、16.7mL、36.4mmol)を、-78℃にて、5-ブロモ-4-(オキシラン-2-イルメトキシ)チアゾール(7.17g、30.4mmol)をTHF(564mL)中に溶解したものに30minかけて加えた。混合物を-78℃にて2h攪拌し、次いで、TIPSCl(6.63mL、31.0mmol)を添加し、混合物をRTまで温まるようにし、RTにて30min攪拌した。次いで、混合物を、-78℃に冷却し、-BuLiをヘキサン中に溶解したもの(2.18M、13.9mL、30.4mmol)で処理した。混合物を0℃にて2h攪拌し、次いで、それを飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣をCC(EtOAc/Hept 5~50%)により精製して、黄色のオイルを得た。LC-MS(3): t_R=1.01min; [M+H]⁺: 314.13。

【0160】

A. 1. 5. 5. 2-(トリイソプロピルシリル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-カルボン酸
(2-(トリイソプロピルシリル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-イル)メタノール(1.77g、5.64mmol)をDCM(56mL)中に溶解したものを、0℃にてDMP(2.87g、6.77mmol)で少しずつ1時間かけて処理した。混合物を0℃にて2h攪拌し、次いで、それをRTまで温まるようにし、そして2h攪拌した。次いで、混合物を、飽和Na₂S₂O₃水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、そしてDCMで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣をtert-BuOH(16mL)及び2-メチル-2-ブテン(4mL)中に溶解し、0℃にて、NaH₂PO₄(2.64g、16.9mmol)とNaClO₂(0.96g、8.46mmol)をH₂O(5mL)中に溶解したものを30minかけて滴下して処理した。混合物をRTにて45min攪拌し、次いで、揮発物を真空除去し、残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。LC-MS(3): t_R=0.99min; [M+H]⁺: 328.24。

【0161】

A. 1. 5. 6. 5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-カルボン酸

TBAFをTHF中に溶解したもの（1M、4.9mL、4.90mmol）を、0℃にて、2-（トリイソプロピルシリル）-5,6-ジヒドロフロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボン酸（1.62mg、4.90mmol）をTHF（25mL）中に溶解したものに添加した。混合物を0℃にて30min攪拌し、AcOH（0.42mL、7.35mmol）を添加し、揮発物を真空除去した。残渣を分取用（prep.）HPLC（G）により精製して、無色の固体を得た。LC-MS（3）： t_R = 0.30min； $[M+H]^+$ ：172.05。

【0162】

A. 2. アミン（III）の合成

A. 2. 1. 2-アミノ-2-シクロヘプチルエタノールの合成

10

A. 2. 1. 1. 2-アミノ-2-シクロヘプチル酢酸 tert-ブチルエステルの合成

N-（ジフェニルメチレン）グリセリン tert-ブチルエステル（6.83mmol）と（R）-4,4-ジブチル-2,6-ビス（3,4,5-トリフルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-3H-ジナフトール[7,6,1,2-cde]アゼピニウムブロミド（6.84μmol）を、45mLのトルエン中に溶解したものに、シクロヘプチルブロミド（8.2mmol）とCsOH・H₂O（34.2mmol）を-10℃にて順番に添加した。反応混合物を、-10℃にて10min、次いでRTにて4日間攪拌した。さらなる（R）-4,4-ジブチル-2,6-ビス（3,4,5-トリフルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-3H-ジナフトール[7,6,1,2-cde]アゼピニウムブロミド（6.84μmol）を添加し、攪拌をRTにてさらに24h続けた。反応を水でクエンチし、DCMで3回抽出した。有機層を合わせたものを濃縮し、残渣を100mLのTHF中に再溶解した。100mLの0.5Mクエン酸水溶液を添加し、混合物をRTにて4h攪拌した。混合物を体積が半量になるまで濃縮し、Et₂Oで2回抽出した。水層を固体NaHCO₃で塩基性化し、DCMで3回抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮して、所望の生成物を黄色のオイルとして得た。LC-MS（3）： t_R = 0.61min； $[M+H]^+$ ：228.29。

20

【0163】

A. 2. 1. 2 2-アミノ-2-シクロヘプチルエタノールの合成

3.43mLのLiAlH₄（THF中1M）を8mLのTHF中に溶解したものに、2-アミノ-2-シクロヘプチル酢酸 tert-ブチルエステル（1.72mmol）を3mLのTHF中に溶解したものを、0℃にて添加した。氷浴を除き、攪拌をRTにて1h続けた。反応混合物を0℃に冷却し、水と1M NaOH溶液でクエンチし、セライトのパッド上でろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を1M NaOH溶液でpH8-9に塩基性化し、次いで、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮して、粗製生成物を黄色のオイルとして得た。粗製物を3mLのEt₂O中に溶解し、HClの4Mジオキサン溶液を0℃にて滴下した。得られた沈殿物をろ過により分離し、真空乾燥して、対応するHCl塩を黄色の固体として得た。LC-MS（3）： t_R = 0.39min； $[M+H]^+$ ：158.14。

30

【0164】

A. 2. 2. （1-（6-クロロピリジン-3-イル）シクロヘキシル）メタンアミンの合成

40

A. 2. 2. 1. 1-（6-クロロピリジン-3-イル）シクロヘキサニルカルボニトリルの合成

2-（6-クロロピリジン-3-イル）アセトニトリル（26.2mmol）と1,5-ジブロモペンタン（26.2mmol）をTHF/DMSO（1：1、300mL）中に混合したものに、NaH（鉱物油中60%、55.1mmol）を、0℃にて45minに渡って少しずつ添加した。混合物をRTまで温まるようにし、1h45min攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。残渣をCC（EtOAc/Hept 10

50

～80%)により精製して、無色の固体を得た。LC-MS (3): $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 221.20。

【0165】

A. 2. 2. 2. (1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メタンアミンの合成

1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボニトリル (20.1 mmol) を THF (88 mL) 中に溶解したものを、 BH_3 を THF 中に溶解したもの (60.2 mmol, 1 M) に滴下した。還流しながら 1 h 加熱した後、反応混合物を氷浴中で冷却し、2 M HCl (120 mL) 溶液をゆっくりと添加した。次いで、混合物をさらに 20 min 加熱還流した。RT に冷却した後、混合物を DCM で洗浄し、次いで、それを 1 M NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして真空濃縮した。LC-MS (3): $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 225.27。

10

【0166】

A. 2. 3. (1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メタンアミンの合成

A. 2. 3. 1. メチル 5-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-シアノ-2-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エンカルボキシレートの合成

2-(6-クロロ-3-ピリジニル)アセトニトリル (13.1 mmol) を 35 mL の THF 中に溶解したものに、アクリル酸メチル (26.2 mmol) 及び KOtBu (15.7 mmol) を添加した。反応混合物を RT にて 1 h 撹拌した。混合物を 1 M HCl 水溶液で酸性化し、次いで、DCM で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣を CC (EtOAc/Hept 10~50%) で精製し、白色の固体を得た。LC-MS (3): $t_R = 0.74 \text{ min}$; $[M+CH_3CN+H]^+$: 334.03。

20

【0167】

A. 2. 3. 2. 1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリルの合成

メチル 5-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-シアノ-2-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エンカルボキシレート (10.6 mmol) と LiCl (21.1 mmol) を、15 mL の含水 DMSO 中に混合したものを、マイクロ波条件下にて、120℃に 2 h 加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣を CC (EtOAc/Hept 5~20%) で精製し、黄色の固体を得た。LC-MS (3): $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+CH_3CN+H]^+$: 276.12。

30

【0168】

A. 2. 3. 3. 1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボニトリルの合成

1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (3.89 mmol) を 4 mL の DCM 中に溶解したものを、-78℃に冷却し、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド (7.78 mmol) を滴下し、混合物を 24 h 撹拌して、ゆっくりと RT に達するようにした。反応混合物を氷冷下にて、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で希釈した。有機相を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣を CC (EtOAc/Hept 10~50%) で精製し、ベージュ色の固体を得た。LC-MS (3): $t_R = 0.74 \text{ min}$; $[M+CH_3CN+H]^+$: 298.00。

40

【0169】

A. 2. 3. 4. (4,4-ジフルオロ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メタンアミンの合成

1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボニト

50

リル (2.02 mmol) を 20 mL の THF 中に溶解したものを、 BH_3 を THF 中に溶解したもの (6.07 mmol、1 M) に添加した。還流しながら 1 h 加熱した後、反応混合物を氷浴中で冷却し、2 N HCl 溶液をゆっくりと添加した。次いで、混合物をさらに 20 min 加熱還流した。反応混合物を DCM で洗浄し、1 M NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮して、黄色のオイルを得た。LC-MS (3) : $t_R = 0.46 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}]^+ : 302.03$ 。

【0170】

A. 2. 4. 2-アルキル-2-ヘテロアリールエタンアミンの合成

A. 2. 4. 1. Streckler 反応 (一般的手順 I)

対応するアルデヒド (24.6 mmol) を無水 Et_2O (8 mL) 中に懸濁したものに、TMSCN (27 mmol)、次いで、 ZnI_2 (1.23 mmol) を RT にてゆっくりと添加した。混合物を 0 °C に冷却し、対応するアミン (24.6 mmol) を無水 MeOH (20 mL) 中に溶解したものを (アミンが HCl 塩である場合には、24.6 mmol の TEA をさらに添加した。) 滴下した。混合物を 70 °C にて 1 ~ 6 h 加熱し、次いで RT に冷却した。それを 10 % Na_2CO_3 水溶液でクエンチし、 EtOAc で 3 回抽出した。有機相を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。粗製物を CC (KP-NH (登録商標) 製 Biotage) で精製して、 α -アミノニトリル (下記の表を参照。) として単離した。

【0171】

【表 2】

化合物名	LC-MS		
	型	t_R (min)	$[\text{M} + \text{H}]^+$
2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)アセトニトリル	3	0.65	$[\text{M} + \text{MeCN} + \text{H}]^+ : 313.99$
2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトニトリル	3	0.76	272.25
2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2-モルフォリノアセトニトリル	3	0.39	219.41
2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリジン-5-イル)アセトニトリル	3	0.59	253.05
2-モルフォリノ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アセトニトリル	3	0.68	272.01

【0172】

A. 2. 4. 2. ニトリルの水素化 (一般的手順 II)

上記工程にて得た α -アミノニトリル (4.38 mmol) を 7 M NH_3 の MeOH 溶液 (32 mL) 中に溶解したものに、4 % チオフェンのジイソプロピルエーテル溶液 (0.16 mL) と Actimet M ラネーニッケルを 0 °C にて添加した。混合物を RT まで温まるようにし、そして水素雰囲気下にて、30 h 撹拌した。それをセライト上でろ過し、MeOH で洗浄し、真空濃縮した。任意で、 Et_2O (8.8 mL) 中に溶解し、0 °C にて 4 M HCl のジオキサン溶液 (4.4 mL) を添加し、形成された固体をろ過することにより、アミンをその塩酸塩に変換した。

【0173】

【表 3】

化合物名	LC-MS		
	型	t _R (min)	[M+H] ⁺
2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エタンアミン	3	0.40	277.09
2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エタンアミン	3	0.50	276.30
2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエタンアミン	3	0.21	223.10
2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタンアミン	3	0.40	257.07
2-モルフォリノ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタンアミン	3	0.41	276.10

10

【0174】

B. 実施例の製造:

B. 1. 式(I)の化合物の合成(一般的方法)

20

それぞれのカルボン酸(II)(0.30mmol)、それぞれのアミン(III)(0.36mmol)、HOBt(0.45mmol)、EDC·HCl(0.45mmol)及びDIPEA(0.90mmol)をDMF(1.2mL)中に混合したものを、RTにて一晩攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を前述の精製法で精製し、所望のアミド(I)を得た。

【0175】

実施例の一覧表

【0176】

【表 4】

化合物	化合物名	精製法	LC-MS		
			LC-MS	t _R [min]	[M+H] ⁺
実施例 1	N- (1-シクロヘプチル-2-ヒドロキシエチル) -5, 6-ジヒドロフロ [2, 3-d] チアゾール-6-カルボキサミド (4種の異性体の混合物)	B	1	0. 83	311. 0
実施例 2	N- ((1- (6-クロロピリジン-3-イル) シクロヘキシル) メチル) -5, 6-ジヒドロフロ [2, 3-d] チアゾール-6-カルボキサミド	B	1	1. 04	378. 0
実施例 3	N- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (2-メチルピリミジン-5-イル) エチル) -5, 6-ジヒドロフロ [2, 3-d] チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	A	1	0. 59	410. 0
実施例 4	N- (2-モルフォリノ-2- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) エチル) -5, 6-ジヒドロフロ [2, 3-d] チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	A	1	0. 62	428. 9
実施例 5	N- ((S) -1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) -5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (エピマーの混合物)	B	1	0. 76	295. 2
実施例 6	N- (2- (2-メチルピリミジン-5-イル) -2-モルフォリノエチル) -5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	A	1	0. 32	373. 8
実施例 7	N- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (2-メチルピリミジン-5-イル) エチル) -5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	A	1	0. 61	408. 2

【0177】

【表 5】

実施例 8	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド (エピマーの混合物)	B	1	0. 74	310. 9
実施例 9	N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	A	1	0. 31	389. 7
実施例 10	N-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	B	1	0. 81	442. 9
実施例 11	N-((R)-1-シクロヘキシルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド (エピマーの混合物)	C	2	1. 09	293. 1
実施例 12	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド (エピマーの混合物)	E、F	3	0. 53	309. 0
実施例 13	N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド	C	2	1. 09	389. 8
実施例 14	N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド	D	2	0. 99	426. 1
実施例 15	N-(2-モルフォリノー2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	D	2	0. 80	442. 1

【表 6】

実施例 16	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド (エピマーA)	E	3	0. 56	3 2 3. 2
実施例 17	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド (エピマーB)	E	3	0. 53	3 2 3. 0

10

【0179】

生物学的アッセイ

A. in vitro 試験

式 (I) の化合物の P2X₇ 受容体アンタゴニスト活性を、以下の実験方法に従って測定する。

【0180】

B. 実験方法：

20

細胞株の樹立及び YOPRO 試験

概して細胞株の樹立は、確立された分子クローニングプロトコルに従って行った。具体的には、Qiagen RNeasy kit (Qiagen, CH) を製造業者の取り扱い説明書に従って用いて、RNA をヒト全血から抽出した。続いて cDNA を作成し (Superscript II, Invitrogen AG, CH)、ヒト P2X₇ 遺伝子 (genbank ref. BC011913) を下記のプライマーを用いて増幅した：

ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT 及び CGCCGCTAGCACCAACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA。次に、増幅したシーケンスを pcDNA3.1 (+) NotI、NheI 消化 (digested)

30

プラスミド内にライゲーションした。lipofectアミン2000 (Invitrogen AG, CH) を製造業者の取り扱い説明書に従って用いて、ヒト胎児由来腎臓 (HEK) 細胞 (ATCC CRL-1573, Manassas, VA, USA) に pcDNA3.1 (+)、hP2X₇ プラスミドを導入した。DNA に 24 h 暴露した後、細胞をトリプシン処理し、250 µg のジェネティシンの存在下で低密度で再播種した。段階的限界希釈 (serial limiting dilution) による連続した 2 回のクローニングの間にジェネティシン耐性細胞を目視にて選択した。ATP を加え、結果として生じる YOPRO1 の取り込みを記録することにより、個々のクローンを P2X₇ の発現でスクリーニングした。RNA とタンパクの発現に基づいて細胞クローンを選択した。P2X₇ を安定に発現する HEK 細胞を、YOPRO1 試験を用いた薬剤のスクリーニングに用いた。細胞を、加湿 5% CO₂ インキュベーター内で 37 °C にて、コンフルエントになるまで接着培養で増殖させた (10% の FCS、1% のペニシリン/ストレプトマイシン、250 µg/ml のジェネティシンを加えた DMEM で 3~4 日毎に 1/5 の継代比率)。接着細胞をトリプシン (165 cm² ディッシュ当たり 1 ml) で 2 分間インキュベートして剥がし、次いで 10 ml の (Mg²⁺ 及び Ca²⁺ を含まない) PBS で洗浄し、そして 10% の FCS、1% のペニシリン/ストレプトマイシンを含み、ジェネティシンを含まない DMEM に再懸濁した。50 µl の完全培地 (full medium) 中、1 ウェル当たり 10⁵ 000 細胞 (試験前 48 時間) 又は 1 ウェル当たり 25⁵ 000 細胞 (Vi-cell XR (Beckman Coulter) (試験前 24 時間) を側面が黒く底面が透明の 384 ウェルプレートに播種した。プレート

40

50

は、予め1ウェル当たり10 μ lのポリ-L-リジンでコートし、37℃にて30～60分間インキュベートし、PBSで1回洗浄した。培地を細胞から除き、0.5 μ MのYOPRO-1を含む試験バッファー50 μ lをウェルに添加した。アンタゴニスト化合物の溶液は、アンタゴニストの10mM DMSO溶液をBioMek (Beckman Coulter) を用いてPBSで段階希釈することにより調製した。各濃度について2度ずつ試験を行った。IC₅₀の測定については、10種の濃度で試験を行った(10 μ Mを最も高い濃度とし、それについて1/3の比率で9回の段階希釈を行う。)。細胞を本発明のアンタゴニスト及び最終濃度が250 μ MのATPと90分間インキュベートした。この時間内の4時点を選び、各時点において、数秒内に行う数回の測定を行いそれらを平均した。蛍光は、YOPRO-1蛍光(励起485/20、発光530/25)に適切なフィルターを用いて、FLIPR tetra (Molecular Devices) で測定した。FLIPR tetraは、実験プロトコルを定義し作動させるためのMolecular Devices Screen Worksシステムコントロールソフトウェアを備えている。アンタゴニスト活性の測定について、最大強度は、アゴニストによる活性化に対するEC₅₀値(ヒト組み換えP2X₇受容体を発現するHEK-293細胞に対して0.25mMのATP)により誘導される最大強度の百分率として表した。IC₅₀の測定については、最大強度を化合物の濃度に対してプロットしてIC₅₀値を決定した。

10

【0181】

例示化合物のP2X₇受容体に対するアンタゴニスト活性(IC₅₀値)を表1に示す。

20

【0182】

【表 7】

表 1

化合物	化合物名	IC ₅₀ [nM]
実施例 1	N-(1-シクロヘプチル-2-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	818
実施例 2	N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-カルボキサミド	28
実施例 3	N-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	2035
実施例 4	N-(2-モルフォリノ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-d]チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	332
実施例 5	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド (エピマーの混合物)	272
実施例 6	N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	1372
実施例 7	N-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-6-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	478
実施例 8	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド (エピマーの混合物)	340
実施例 9	N-(2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-モルフォリノエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	1430
実施例 10	N-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2, 3-d]チアゾール-7-カルボキサミド (4種の立体異性体の混合物)	74
実施例 11	N-((R)-1-シクロヘキシルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド (エピマーの混合物)	60
実施例 12	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド (エピマーの混合物)	41
実施例 13	N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド	3.4

【0183】

【表 8】

実施例 14	N-((1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド	6.3
実施例 15	N-(2-モルフォリノ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボキサミド(4種の立体異性体の混合物)	33
実施例 16	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド(エピマーA)	348
実施例 17	N-((S)-1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-8-カルボキサミド(エピマーB)	543

10

【配列表】

0006282017000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/429	(2006.01)	A 6 1 K	31/429	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 クルト ヒルパート

スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 フランシス ウブラー

スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ドルテ レンネベルグ

スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ジモン シュタム

スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2011-518226 (JP, A)
特表2010-535816 (JP, A)
特表2010-533736 (JP, A)
特開昭54-070268 (JP, A)
国際公開第2014/115072 (WO, A1)
国際公開第2012/114268 (WO, A1)
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)