

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-122130

(P2017-122130A)

(43) 公開日 平成29年7月13日 (2017.7.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
審査請求 有 請求項の数 16 O L (全 200 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-80657 (P2017-80657)	(71) 出願人	512112644
(22) 出願日	平成29年4月14日 (2017.4.14)		エアーピオ セラピューティクス インコ
(62) 分割の表示	特願2015-183047 (P2015-183047)		ーボレイテッド
原出願日	平成22年1月12日 (2010.1.12)		アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 4 2,
(31) 優先権主張番号	61/223, 260		シンシナティ, カーバー ロード 9
(32) 優先日	平成21年7月6日 (2009.7.6)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ロバート シャルウィッツ
			アメリカ合衆国 オハイオ 4 3 2 0 9,
			ベクスリー, ブライデン ロード 2
			5 4 9
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がん細胞の転移を予防するための化合物、組成物および方法

(57) 【要約】

【課題】 がん細胞の転移を予防する方法を提供すること

【解決手段】 がん細胞の転移を予防する方法が開示される。開示の化合物は、腫瘍または他の種類のがん細胞の拡大を予防するために使用することができる。さらに、悪性腫瘍の転移を予防し、腫瘍成長を低減するための組成物、特に薬学的組成物が開示される。組成物には、がん治療に使用するための併用療法用組成物が含まれる。したがって開示の化合物は、がんを有するまたはがんと診断された被験体におけるがんの成長を予防する一助にするために使用することができる。

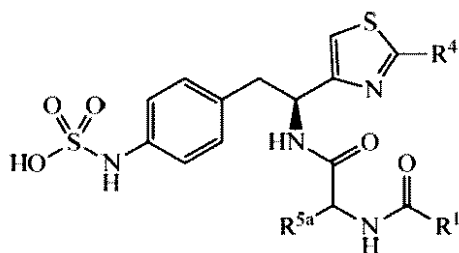
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 2】



10

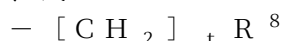
を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、腫瘍体積を低減することを必要とする被験体において腫瘍体積を低減するための組成物であって、

〔式中、

R^4 は置換または非置換のチオフェニルであり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖または $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖アルコキシであり、

R^{5a} は、式：



を有する単位であり、

R^8 は、水素またはフェニルであり、

添え字 t は、 $0 \sim 4$ である〕

ここで、前記組成物の不存在下で 20 日間で体積が約 1500 mm^3 にまで増大し得る前記被験体における腫瘍は、前記組成物の存在下で 20 日間で約 200 mm^3 にまで増大する、組成物。

20

【請求項 2】

化学療法剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記化学療法剤が、タキソール、IL-2、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドキシル、イリノテカンおよびベパシズマブから選択される、請求項 2 に記載の組成物。

30

【請求項 4】

R^4 が、チオフェン-2-イルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 5】

R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルコキシである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 6】

R^1 が、メトキシである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 7】

R^{5a} は $- [CH_2] R^8$ であり、そして R^8 はフェニルである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

40

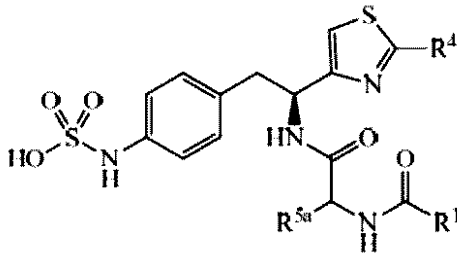
【請求項 8】

前記化合物が、アンモニウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ビスマスおよびリシンから選択されるカチオンの塩の形態である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 9】

式：

【化 15】



10

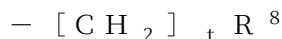
を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩の、腫瘍体積を低減することを必要とする被験体における腫瘍体積を低減するための医薬を製造するための使用であって、

[式中、

R⁴ は、置換または非置換のチオフェニルであり、

R¹ は、C₁～C₆ 直鎖または C₃～C₆ 分枝鎖アルコキシであり、

R^{5a} は、式：



を有する単位であり、

R⁸ は、水素またはフェニルであり、

添え字 t は、0～4 である]

20

ここで、前記組成物の不存在下で 20 日間で体積が約 1500 mm³ にまで増大し得る前記被験体における腫瘍は、前記組成物の存在下で 20 日間で約 200 mm³ にまで増大する、使用。

【請求項 10】

前記医薬は、化学療法剤をさらに含む、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

前記化学療法剤が、タキソール、IL-2、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドキシル、イリノテカンおよびベバシズマブから選択される、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

R⁴ が、チオフェン-2-イルである、請求項 9 から 11 のいずれか 1 項 に記載の使用

30

【請求項 13】

R¹ が、C₁～C₆ 直鎖アルコキシである、請求項 9 から 12 のいずれか 1 項 に記載の使用。

【請求項 14】

R¹ が、メトキシである、請求項 9 から 13 のいずれか 1 項 に記載の使用。

【請求項 15】

R^{5a} は $- [CH_2] R^8$ であり、そして R⁸ はフェニルである、請求項 9～14 のいずれか 1 項 に記載の使用。

【請求項 16】

前記化合物が、アンモニウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ピスマスおよびリシンから選択されるカチオンの塩の形態である、請求項 9 から 15 のいずれか 1 項 に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(優先権)

本願は、2009 年 6 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 61/223,260 号の利益を主張する。この米国仮特許出願の開示内容全体が、本明細書において参考として援用される。

50

【0002】

(分野)

がん性腫瘍の転移を予防し、かつ／または腫瘍成長を低減することができる化合物が開示される。さらに、悪性腫瘍の転移を予防し、腫瘍成長を低減するための組成物、特に薬学的組成物が開示される。組成物には、がん治療に使用するための併用療法用組成物が含まれる。またさらに、がん性腫瘍および他のがん細胞の転移を予防する方法が開示される。したがって開示の化合物は、がんを有するまたはがんと診断された被験体におけるがんの成長を予防する一助にするために使用することができる。

【背景技術】

【0003】

10

がんの最も恐ろしい局面の1つが、その拡大または転移能力である。初めに、がん細胞と一緒に群をなし、それによって1つまたは複数の腫瘍を形成するのが見出される。原発腫瘍の形成後、がん細胞は、元の腫瘍から分離し、身体の他の領域に移動する能力を得ることができる。肝臓に取り込まれて腫瘍を形成する肺がん細胞は、やはり肺がん細胞である。したがって、ある特定の形態のがんが転移する傾向は、がんの種類を含む多くの因子に依存するが、細胞がどのように転移過程を開始するか、その全体の過程はまだ完全には理解されていない。

【0004】

単一の限局性腫瘍が、転移する機会をもつ前に発見される場合、患者の生存の予後はより高い。これは、腫瘍が放射線または化学療法によって有効に切除または破壊され得るからである。したがって、腫瘍成長と腫瘍細胞の転移との間には差異があり、腫瘍成長が常に腫瘍細胞の転移をもたらすというわけではない。しかし、転移したがんは、体中にどの程度拡大したか識別できないことがあるために治療が困難である。

20

【0005】

転移するためには、がん細胞はその腫瘍から離脱し、循環系またはリンパ系のいずれかに侵入しなければならない。次いで、遊離細胞は新しい部位に運ばれ、そこでそれらの細胞自体を確立する。身体は、細胞がそれらの自然の部位から離脱した後に生存できないようにする天然の保護手段を有するが、いくつかのがん細胞はこれらの保護手段を克服する能力を有する。したがって転移が停止するか、または著しく低減する場合には、がんの程度を決定し、その後治療することができる。したがって、腫瘍が切除されるか、または放射線／化学療法が使用されるがん療法の経過観察治療は、抗転移剤による患者の治療となり得る。長年、がん細胞の転移を予防する方法が必要とされている。

30

【0006】

原発腫瘍の成長も、治療の課題である。原発腫瘍の成長が検査されない場合、最初の腫瘍は、原発 (primary) 部位および近隣組織において器官機能に対して有害に作用する大きさに成長するおそれがある。原発腫瘍の成長が制御されない場合、原発腫瘍の転移が生じる可能性も高くなる。腫瘍成長を緩慢にし、または予防する方法が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0007】

本明細書では、がん細胞の転移を予防する化合物、組成物および方法が開示される。さらに、開示の化合物が1つまたは複数のがん治療用薬物または他の化学療法剤 (chemotherapeutic agent) と組み合わせられる併用療法用組成物を含む、がんを治療するために使用できる化合物、組成物および方法が開示される。

【0008】

さらなる利点を以下の説明に一部記載し、したがって一部は該説明から明らかになり、または下記の態様の実施によって知ることができる。下記の利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘した要素および組合せを用いて実現され、また得る。先の概要および以下の詳細な説明は共に、単に例示的および説明的なものであり、限定的なものでないこ

50

とを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、マウスにおける腎細胞がん腫瘍（Renca）の経過に伴う腫瘍体積の増大を示すグラフである。ビヒクル対照（□）；100, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（◇）；40 mg/kgのD91を1日2回（△）；100, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（○）。

【図2】図2は、25日目のマウスにおける腎細胞がん腫瘍（Renca）の体積のヒストグラムである。ビヒクル対照（A）；40 mg/kgのD91を1日2回（B）；100, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（C）；100, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（D）。

【図3】図3は、マウスにおけるB16黒色腫瘍の経過に伴う腫瘍体積の増大を示すグラフである。ビヒクル対照（□）；300, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（◇）；300, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（○）。

【図4】図4は、22日目のマウスにおけるB16黒色腫瘍の体積のヒストグラムである。ビヒクル対照（A）；300, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（B）；300, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（C）。

【図5】図5は、B16黒色腫瘍を有するマウスの体重のグラフである。ビヒクル対照（□）；100, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（◇）；300, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（△）；100, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（○）；ならびに300, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（■）。

【図6】図6は、マウスにおけるB16黒色腫瘍の経過に伴う腫瘍体積の増大を示すグラフである。ビヒクル対照（□）；100, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（◇）；ならびに100, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（○）。

【図7】図7は、22日目のマウスにおけるB16黒色腫瘍の体積のヒストグラムである。ビヒクル対照（A）；100, 000 IU/用量のIL-2を1日2回（B）；ならびに100, 000 IU/用量のIL-2および40 mg/kgのD91を1日2回（C）。

【図8】図8は、マウスにおけるB16黒色腫瘍の経過に伴う腫瘍体積の増大を示すグラフである。ビヒクル対照（□）；および40 mg/kgのD91を1日2回（○）。

【図9】図9は、NCr nu/nuマウスに同所移植した脾臓腫瘍の大きさを示すグラフである。ビヒクル対照（◇）；100 mg/kgのゲムシタビン、i. p. 週2回（X）；150 mg/kgのゲムシタビン、i. p. 週2回（□）；20 mg/kgのD91を1日2回（○）；100 mg/kgのゲムシタビン、i. p. 週2回および20 mg/kgのD91を1日2回（*）；ならびに150 mg/kgのゲムシタビン、i. p. 週2回および20 mg/kgのD91を1日2回（△）。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下の本明細書および特許請求の範囲では、いくつかの用語に言及するが、それらは以下の意味を有すると定義される。

【0011】

本明細書のすべての百分率、比および割合は、別段特定されない限り重量によるものである。すべての温度は、別段特定されない限り摂氏（℃）とする。

【0012】

「薬学的に許容される」とは、生物学的に望ましくないものではない、またはその他の点でも望ましくないものではない物質を意味し、すなわち該物質は、関連する活性な化合物と共に、臨床的に許容されない生物学的作用を引き起こすことなく、または該化合物を

10

20

30

40

50

含有する薬学的組成物の他の成分のどれとも有害な方式で相互反応することなく個体に投与することができる。

【0013】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、「含む」ならびに「含んでいる」および「含有する」などの他の形の用語は、限定することなく含むことを意味し、例えば他の添加剤、成分、整数またはステップを排除することを意図するものではない。

【0014】

説明および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、状況によって別段明示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって例えば、「1つの組成物」の言及は、2つ以上のかかる組成物の混合物を含み、「1つのフェニルスルファミン酸」は、2つ以上のかかるフェニルスルファミン酸の混合物を含み、「該化合物」は、2つ以上のかかる化合物の混合物等を含む。

10

【0015】

「任意選択の」または「任意選択により」は、その後に記載される事象または状況が生じても生じなくてもよく、事象または状況が生じる場合、およびそれが生じない場合をその記載が含むことを意味する。

【0016】

範囲は、本明細書では「およそ」ある特定の値から、および／または「およそ」もう1つの特定の値までと表すことができる。かかる範囲が表される場合、もう1つの態様は、ある特定の値から、および／または他の特定の値までを含む。同様に、先行する「約」の使用によって、値が近似として表される場合、特定の値は、もう1つの態様を形成することを理解されよう。さらに、範囲のそれぞれの端点は、他の端点に関連して重要であること、および他の端点とは独立して重要であることの両方を意味することを理解されよう。また、本明細書ではいくつかの値が開示されており、各値は、その値自体に加えて「およそ」その特定の値としても本明細書に開示されることを理解されたい。例えば、値「10」が開示されている場合、「約10」も開示されている。また、ある値が開示される場合、当業者によって適切に理解される通り、その値「以下」、「その値以上」、および各値の間の可能な範囲も開示されることを理解されたい。例えば、値「10」が開示されている場合、「10以下」ならびに「10以上」も開示されている。アプリケーションデータを通していくつかの異なるフォーマットが提供され、このデータは、そのデータ点の任意の組合せに関して、端点および起始点および範囲を表すことも理解されたい。例えば、特定のデータ点「10」および特定のデータ点「15」が開示されている場合、10および15を超える、それ以上、それ未満、それ以下およびそれに等しい点、ならびに10と15の間が開示されると見なされることを理解されたい。また、2つの特定の単位間の各単位も開示されることを理解されたい。例えば10および15が開示されている場合、11、12、13および14も開示されている。

20

30

【0017】

本明細書で使用される場合、用語「管理する」、「管理している」および「管理」は、1つまたは複数の疾患の治療をもたらさない予防剤または治療剤の投与から被験体を得る有益な効果を指す。特定の実施形態では、被験体は、1つまたは複数の疾患の進行または悪化を予防するように疾患を「管理」するために、1つまたは複数の予防剤または治療剤を投与される。

40

【0018】

本明細書で使用される場合、用語「予防する」、「予防している」および「予防」は、予防剤の投与によって得られる、被験体の疾患もしくは障害を逃れるもしくは回避し、または被験体の障害の1つもしくは複数の症状の再発もしくは発症を遅延する方法を指す。

【0019】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ (in combination)」は、2つ以上の予防剤および／または治療剤の使用を指す。用語「組合せ」の使用は、予防剤および／または治療剤が、障害、例えば過剰増殖性細胞障害、特にがんを有する被験体に投

50

与される順序を制限するものではない。第1の予防剤または治療剤は、障害を有していた、障害を有している、または障害に罹患しやすい被験体への第2の予防剤または治療剤の投与の前（例えば、1分、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間前）、障害を有していた、障害を有している、または障害に罹患しやすい被験体への第2の予防剤または治療剤の投与と同時に、または障害を有していた、障害を有している、または障害に罹患しやすい被験体への第2の予防剤または治療剤の投与の後（例えば、1分、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間後）に投与することができる。予防剤または治療剤は、本開示の薬剤が他の薬剤と一緒に作用して、それらが別の方法で投与された場合よりも高い利益をもたらすことができる順序および間隔で被験体に投与される。任意のさらなる予防剤または治療剤を、他のさらなる予防剤または治療剤と共に任意の順序で投与することができる。

10

【0020】

本明細書で使用される場合、用語「投与する」は、化合物の投与量を説明する場合に使用される場合、化合物の単回用量または複数回用量を意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合、用語「がん治療」は、それに限定されるものではないが、化学療法および放射線療法を含む、当技術分野で公知の任意のがん治療を意味する。

20

【0022】

本明細書で使用される場合、「腫瘍細胞」は、悪性腫瘍を含む腫瘍に由来する細胞およびインビトロで不死化した細胞の両方を意味する。「正常な」細胞とは、異常増殖を示さない正常な成長の特徴を有する細胞を指す。

【0023】

本明細書で使用される場合、用語「がんを有すると同定された個体」および「がん患者」は、交換可能に使用され、がんを有すると診断された個体を指すことを意味する。がんを有する個体を同定するための数々の周知の手段がある。いくつかの実施形態では、がん診断は、PETイメージングを使用して行われ、または確認される。本開示のいくつかの実施形態は、がんを有する個体を同定する工程を含む。

30

【0024】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、症状を緩和もしくは予防し、腫瘍の大きさを縮小し、または治療を受ける患者の生存期間を延長するのに有効な活性剤または薬剤の組合せの量を指すことを意味する。治療有効量の決定は、当業者は、特に本明細書で提供される詳細な開示に照らして十分に行うことができる。

【0025】

本明細書で使用される場合、用語「阻害する」または「阻害」は、活性の統計的に有意な、測定可能な低減を指し、好ましくは対照に対して少なくとも約10%の低減、より好ましくは約50%以上の低減、さらにより好ましくは約80%以上の低減を指す。

【0026】

本明細書で使用される場合、用語「増大する」または「強化」は、活性の統計的に有意な、測定可能な増加を指し、好ましくは対照に対して少なくとも約10%の増加、より好ましくは約50%以上の増加、さらにより好ましくは約80%以上の増加を指す。

40

【0027】

用語「予防する」または「予防」は、局所性再発（例えば疼痛）などの病態、がんなどの疾患、心不全などの複合症候群、または任意の他の病態に関して使用される場合、当技術分野では十分に理解されており、組成物を投与されていない被験体に比較して、被験体の病態の症状の頻度を低減し、または被験体の病態の発症を遅延させる組成物を投与することを含む。したがってがん予防は、例えば統計的および／または臨床的に有意な量で、例えば未治療対照集団に比較して予防治療を受けている患者集団の検出可能ながん成長の

50

数を低減すること、ならびに／あるいは未治療対照集団に対して治療を受けている集団の検出可能ながん成長の出現を遅延させることを含む。感染症の予防は、例えば未治療対照集団に対して治療を受けている集団の感染症の診断数を低減すること、および／または未治療対照集団に対して治療を受けている集団の感染症の症状の発症を遅延することを含む。疼痛予防は、例えば未治療対照集団に対して治療を受けている集団における被験体が経験する疼痛の感覚の程度を低減すること、またはそれを遅延することを含む。

【0028】

用語「治療」、「治療する」、「治療」等は、望ましい薬理学的および／または生理的効果を得ることを指す。その効果は、疾患またはその症状を完全にまたは部分的に予防するという観点から予防的であってよく、ならびに／あるいは疾患および／または疾患に起因する有害な作用を部分的にまたは完全に治療するという観点から治療的であってもよい。「治療」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物、特にヒトの疾患の任意の治療を包含し、(a) 疾患に罹患しやすいが、まだ疾患を有していると診断されていない被験体に生じる疾患を予防すること、(b) 疾患を阻害する、すなわちその発生を停止させること、ならびに(c) 疾患を緩和する、すなわち疾患を退行させ、および／または1つもしくは複数の疾患の症状を緩和することを含む。「治療」はまた、薬理学的な効果をもたらすために、疾患または病態がない状態でも薬剤を送達することを包含することを意味する。例えば「治療」は、被験体において強化された、または望ましい効果(例えば病原体の負荷の低減、被験体の生理的パラメータの有益な増大、疾患症状の低減等)をもたらすことができる受容体調節因子の送達を包含する。

【0029】

本願を通して様々な刊行物を参照する。これらの刊行物の開示は、本願が関連する技術の現状をより完全に説明するために、それら全体が参照によって本願に組み込まれる。開示の複数の参考文献はまた、その参考文献が依拠する文において議論されているそれらの参考文献に含まれる資料に関して、個々にかつ具体的に、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0030】

以下の化学的序列は、本開示の範囲を記載し、可能にし、本開示の化合物を含む単位を具体的に指摘し、明確に特許請求するために本明細書を通して使用されるが、別段具体的に定義されない限り、本明細書で使用される用語は、当業者によって理解される用語と同じである。用語「ヒドロカルビル」は、任意の炭素原子系単位(有機分子)を表し、前記単位は、塩、中でもカルボン酸塩、第4級アンモニア塩を含む無機原子を含む1つまたは複数の有機官能基を任意選択により含有する。広範な意味の用語「ヒドロカルビル」には、「非環式ヒドロカルビル」および「環式ヒドロカルビル」といった種類が含まれ、これらの用語は、ヒドロカルビル単位を、環式および非環式の種類に分類するために使用される。

【0031】

以下の定義に関する場合、「環式ヒドロカルビル」単位は、環(すなわち、炭素環およびアリール環)中に炭素原子だけを含むことができ、または環(すなわち、炭素環およびアリール環)中に1つまたは複数のヘテロ原子を含むことができる。「炭素環式」環に関して、環中の炭素原子の最小数は、炭素原子3個である(シクロプロピル)。「アリール」環に関して、環中の炭素原子の最小数は、炭素原子6個である(フェニル)。「複素環式」環に関して、環中の炭素原子の最小数は、炭素原子1個である(ジアジリニル)。エチレンオキシドは2個の炭素原子を含み、C₂複素環である。「ヘテロアリール」環に関して、環中の炭素原子の最小数は、炭素原子1個である(1, 2, 3, 4-テトラゾリル)。以下は、本明細書で使用される用語「非環式ヒドロカルビル」および「環式ヒドロカルビル」の非限定的な説明である。

A. 置換および非置換の非環式ヒドロカルビル

本開示の目的では、用語「置換および非置換の非環式ヒドロカルビル」は、以下の単位の3つの分類を包含する。

1) 直鎖または分枝鎖アルキル (その非限定的な例には、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4) 等が含まれる) ; 置換された直鎖または分枝鎖アルキル (その非限定的な例には、ヒドロキシメチル (C_1)、クロロメチル (C_1)、トリフルオロメチル (C_1)、アミノメチル (C_1)、1-クロロエチル (C_2)、2-ヒドロキシエチル (C_2)、1, 2-ジフルオロエチル (C_2)、3-カルボキシプロピル (C_3) 等が含まれる)。

2) 直鎖または分枝鎖アルケニル (その非限定的な例には、エテニル (C_2)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、ブテン-4-イル (C_4) 等が含まれる) ; 置換された直鎖または分枝鎖アルケニル (その非限定的な例には、2-クロロエテニル (2-クロロビニルとも) (C_2)、4-ヒドロキシブテン-1-イル (C_4)、7-ヒドロキシ-7-メチルオクタ-4-エン-2-イル (C_9)、7-ヒドロキシ-7-メチルオクタ-3, 5-ジエン-2-イル (C_9) 等が含まれる)。

3) 直鎖または分枝鎖アルキニル (その非限定的な例には、エチニル (C_2)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピン-1-イル (C_3) および 2-メチル-ヘキサ-4-イン-1-イル (C_7) が含まれる) ; 置換された直鎖または分枝鎖アルキニル (その非限定的な例には、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-3-イニル (C_7)、6-ヒドロキシ-6-メチルヘプタ-3-イン-2-イル (C_8)、5-ヒドロキシ-5-エチルヘプタ-3-イニル (C_9) 等が含まれる)。

B. 置換および非置換の環式ヒドロカルビル

本開示の目的では、用語「置換および非置換の環式ヒドロカルビル」は、以下の単位の5つの分類を包含する。

1) 用語「炭素環式」は、「3~20個の炭素原子を含む環を包含し、前記環を構成する原子は炭素原子に限定され、さらに各環は、1つまたは複数の水素原子を置き換えることができる1つまたは複数の部分で独立に置換されていてもよい」ものとして本明細書では定義される。以下は、「置換および非置換の炭素環」の非限定的な例であり、これらは以下の単位の分類を包含する。

i) 単一の置換または非置換の炭化水素環を有する炭素環 (その非限定的な例には、シクロプロピル (C_3)、2-メチル-シクロプロピル (C_3)、シクロプロペニル (C_3)、シクロブチル (C_4)、2, 3-ヒドロキシシクロブチル (C_4)、シクロブテニル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロペンテニル (C_5)、シクロペンタジエニル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)、シクロヘキセニル (C_6)、シクロヘプチル (C_7)、シクロオクタニル (C_8)、2, 5-ジメチルシクロペンチル (C_5)、3, 5-ジクロロシクロヘキシル (C_6)、4-ヒドロキシシクロヘキシル (C_6) および 3, 3, 5-トリメチルシクロヘキサ-1-イル (C_6) が含まれる)。

i i) 2つ以上の置換または非置換の縮合炭化水素環を有する炭素環 (その非限定的な例には、オクタヒドロペンタレニル (C_8)、オクタヒドロ-1H-インデニル (C_9)、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-インデン-4-イル (C_9)、デカヒドロアズレニル (C_{10}) が含まれる)。

i i i) 置換または非置換の二環式炭化水素環である炭素環 (その非限定的な例には、ビスクロ-[2. 1. 1]ヘキサニル、ビスクロ-[2. 2. 1]ヘプタニル、ビスクロ-[3. 1. 1]ヘプタニル、1, 3-ジメチル-[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、ビスクロ-[2. 2. 2]オクタニルおよびビスクロ-[3. 3. 3]ウンデカニルが含まれる)。

2) 用語「アリール」は、「少なくとも1つのフェニルまたはナフチル環を包含する単位であり、そのフェニルまたはナフチル環に縮合しているヘテロアリールまたは複素環は存在せず、さらに各環は、1つまたは複数の水素原子を置き換えることができる1つまたは複数の部分で独立に置換されていてもよい」ものとして本明細書では定義される。以下は、「置換および非置換のアリール環」の非限定的な例であり、これらは以下の単位の分類を包含する。

10

20

30

40

50

i) C_6 または C_{10} 置換または非置換のアリール環；置換または非置換いずれかのフェニルおよびナフチル環（その非限定的な例には、フェニル (C_6)、ナフチレン-1-イル (C_{10})、ナフチレン-2-イル (C_{10})、4-フルオロフェニル (C_6)、2-ヒドロキシフェニル (C_6)、3-メチルフェニル (C_6)、2-アミノ-4-フルオロフェニル (C_6)、2-(N, N-ジエチルアミノ)フェニル (C_6)、2-シアノフェニル (C_6)、2, 6-ジ-tert-ブチルフェニル (C_6)、3-メトキシフェニル (C_6)、8-ヒドロキシナフチレン-2-イル (C_{10})、4, 5-ジメトキシナフチレン-1-イル (C_{10}) および 6-シアノ-ナフチレン-1-イル (C_{10}) が含まれる）。

ii) 1つまたは2つの飽和環と縮合して $C_8 \sim C_{20}$ 環系を形成する C_6 または C_{10} アリール環（その非限定的な例には、ビシクロ[4. 2. 0]オクタ-1, 3, 5-トリエンル (C_8) およびインダニル (C_9) が含まれる）。

3) 用語「複素環式」および／または「複素環」は、「3～20個の原子を有する1つまたは複数の環を含む単位であり、少なくとも1つの環中の少なくとも1つの原子が、窒素(N)、酸素(O)もしくは硫黄(S)、またはN、OおよびSの混合物から選択されるヘテロ原子であり、さらにヘテロ原子を含有する環が芳香族環でもない」ものとして本明細書では定義される。以下は、「置換および非置換の複素環」の非限定的な例であり、これらは以下の単位の分類を包含する。

i) 1つまたは複数のヘテロ原子を含有する単一の環を有する複素環式単位（その非限定的な例には、ジアジリニル (C_1)、アジリジニル (C_2)、ウラゾリル (urazoly) (C_2)、アゼチジニル (C_3)、ピラゾリジニル (C_3)、イミダゾリジニル (C_3)、オキサゾリジニル (C_3)、イソオキサゾリニル (C_3)、チアゾリジニル (C_3)、イソチアゾリニル (C_3)、オキサチアゾリジノニル (C_3)、オキサゾリジノニル (C_3)、ヒダントイニル (C_3)、テトラヒドロフラニル (C_4)、ピロリジニル (C_4)、モルホリニル (C_4)、ピペラジニル (C_4)、ピペリジニル (C_4)、ジヒドロピラニル (C_5)、テトラヒドロピラニル (C_5)、ピペリジン-2-オニル (バレロラクタム) (C_5)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-アゼピニル (C_6)、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (C_8) および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (C_9) が含まれる）。

ii) 1つが複素環である2つ以上の環を有する複素環式単位（その非限定的な例には、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル (pyrroliziny) (C_7)、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル (C_7)、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インドリル (C_8)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル (C_9) およびデカヒドロ-1H-シクロオクタ[b]ピロリル (C_{10}) が含まれる）。

4) 用語「ヘテロアリール」は、「5～20個の原子を含む1つまたは複数の環を包含し、少なくとも1つの環の少なくとも1つの原子が、窒素(N)、酸素(O)もしくは硫黄(S)、またはN、OおよびSの混合物から選択されるヘテロ原子であり、さらにヘテロ原子を含む環の少なくとも1つが芳香族環である」ものとして本明細書では定義される。以下は、「置換および非置換の複素環」の非限定的な例であり、これらは以下の単位の分類を包含する。

i) 単一の環を含有するヘテロアリール環（その非限定的な例には、1, 2, 3, 4-テトラゾリル (C_1)、[1, 2, 3] トリアゾリル (C_2)、[1, 2, 4] トリアゾリル (C_2)、トリアジニル (C_3)、チアゾリル (C_3)、1H-イミダゾリル (C_3)、オキサゾリル (C_3)、イソオキサゾリル (C_3)、イソチアゾリル (C_3)、フラニル (C_4)、チオフェニル (C_4)、ピリミジニル (C_4)、2-フェニルピリミジニル (C_4)、ピリジニル (C_5)、3-メチルピリジニル (C_5) および 4-ジメチルアミノピリジニル (C_5) が含まれる）。

ii) 1つがヘテロアリール環である2つ以上の縮合環を有するヘテロアリール環（その非限定的な例には、7H-プリニル (C_5)、9H-プリニル (C_5)、6-アミノ-9

10

20

30

40

50

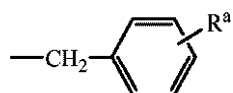
H-プリニル (C_5)、5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジニル (C_6)、7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジニル (C_6)、ピリド [2, 3-d] ピリミジニル (C_7)、2-フェニルベンゾ [d] チアゾリル (C_7)、1H-インドリル (C_8)、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-H-インドリル (C_8)、キノキサリニル (C_8)、5-メチルキノキサリニル (C_8)、キナゾリニル (C_8)、キノリニル (C_9)、8-ヒドロキシキノリニル (C_9) およびイソキノリニル (C_9) が含まれる)。

5) $C_1 \sim C_6$ アルキレン単位によって分子の別の部分、単位またはコアに連結している、 $C_1 \sim C_6$ テザー化 (tethered) 環式ヒドロカルビル単位 (炭素環式単位、 C_6 もしくは C_{10} アリール単位、複素環式単位またはヘテロアリール単位のいずれか)。テザー化環式ヒドロカルビル単位の非限定的な例には、式

10

【0032】

【化1】



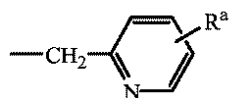
を有するベンジル $C_1 \sim (C_6)$ が含まれ、

式中、 R^a は任意選択により、1つまたは複数の独立に選択された水素の置換基である。さらなる例には、他のアリール単位、中でも (2-ヒドロキシフェニル) ヘキシル $C_6 \sim (C_6)$; ナフタレン-2-イルメチル $C_1 \sim (C_{10})$ 、4-フルオロベンジル $C_1 \sim (C_6)$ 、2-(3-ヒドロキシフェニル) エチル $C_2 \sim (C_6)$ 、ならびに置換および非置換の $C_3 \sim C_{10}$ アルキレン炭素環式単位、例えば、シクロプロピルメチル $C_1 \sim (C_3)$ 、シクロペンチルエチル $C_2 \sim (C_5)$ 、シクロヘキシルメチル $C_1 \sim (C_6)$ が含まれる。この分類には、置換および非置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-ヘテロアリール単位、例えば、式

20

【0033】

【化2】



30

を有する2-ピコリル $C_1 \sim (C_6)$ 単位が含まれ、

式中、 R^a は、先に定義したものと同一である。さらに、 $C_1 \sim C_{12}$ テザー化環式ヒドロカルビル単位には、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン複素環式単位およびアルキレン-ヘテロアリール単位が含まれ、その非限定的な例には、アジリジニルメチル $C_1 \sim (C_2)$ およびオキサゾール-2-イルメチル $C_1 \sim (C_3)$ が含まれる。

40

【0034】

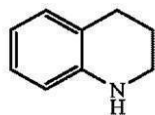
本開示の目的では、炭素環は $C_3 \sim C_{20}$ であり、アリール環は C_6 または C_{10} であり、複素環は $C_1 \sim C_9$ であり、ヘテロアリール環は $C_1 \sim C_9$ である。

【0035】

本開示の目的では、本開示の定義に一貫性をもたらすために、単一のヘテロ原子を含む縮合環単位、ならびにスピロ環、二環等を、ヘテロ原子を含有する環に相当する環式ファミリーによって包含されるものとして特徴付け、また本明細書ではそのように呼ぶが、当業者は代替の特徴付けを有することができる。例えば、式

【0036】

【化 3】

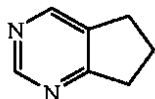


を有する 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンは、本開示の目的では複素環式単位と見なされる。式

【0037】

10

【化 4】

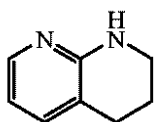


を有する 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジンは、本開示の目的ではヘテロアリール単位と見なされる。縮合環単位が、飽和環（複素環）およびアリール環（ヘテロアリール環）の両方にヘテロ原子を含有する場合、本開示を記載する目的で環が本明細書で割り当てられる分類は、主にアリール環によって占められ、アリール環によって決定されることになる。例えば、式

20

【0038】

【化 5】



30

を有する 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフトピリジン (naphthopyridine) は、本開示の目的ではヘテロアリール単位と見なされる。

【0039】

用語「置換されている」は、本明細書を通して使用される。用語「置換されている」は、「置換されている単位または部分が、本明細書で以下に定義の 1 つまたは複数の置換基によって置き換えられる 1 つまたは複数の水素原子を有する、非環式または環式いずれかのヒドロカルビル単位または部分である」として本明細書で記載される単位に適用される。単位は、それが水素原子を置換している場合、ヒドロカルビル部分の 1 つの水素原子、2 つの水素原子または 3 つの水素原子を同時に置き換えることができる。さらにこれらの置換基は、2 つの隣接する炭素上の 2 つの水素原子を置き換えて、前記置換基、新しい部分または単位を形成することができる。例えば、単一の水素原子の置き換えを必要とする置換単位には、ハロゲン、ヒドロキシル等が含まれる。2 つの水素原子の置き換えには、カルボニル、オキシイミノ等が含まれる。隣接する炭素原子からの 2 つの水素原子の置き換えには、エポキシ等が含まれる。3 つの水素の置き換えには、シアノ等が含まれる。置換されているという用語は、ヒドロカルビル部分、中でも芳香族環、アルキル鎖が、置換基によって置き換えられる水素原子の 1 つまたは複数を持つことができることを示すために、本明細書を通して使用される。ある部分が「置換されている」と記載される場合、任意の数の水素原子が置き換えられ得る。例えば、4-ヒドロキシフェニルは「置換芳香族炭素環（アリール環）」であり、(N, N-ジメチル-5-アミノ)オクタニルは「置換 C₈ 直鎖アルキル単位」であり、3-グアニジノプロピルは「置換 C₃ 直鎖アルキル単

40

50

位」であり、2-カルボキシピリジニルは「置換ヘテロアリール単位」である。

【0040】

以下は、炭素環式、アリール、複素環式またはヘテロアリール単位上の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例である。

i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル、アルケニルおよびアルキニル；メチル (C_1)、エチル (C_2)、エテニル (C_2)、エチニル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、シクロプロピル (C_3)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピン-1-イル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、ブテン-4-イル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)；

ii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；例えば、フェニル、ナフチル (本明細書ではナフチレン-1-イル (C_{10}) またはナフチレン-2-イル (C_{10}) とも呼ぶ)；

iii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アルキレンアリール；例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、ナフチレン-2-イルメチル；

iv) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；本明細書で以下に記載の通り；

v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環；本明細書で以下に記載の通り；

vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$ ；例えば、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；

vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$ ；例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；

viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$ ；例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；

ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$ ；例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ および $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$ ；例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

xi) ハロゲン； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ ；

xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$ ；

xiii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$ ；

xiv) $-CH_jX_k$ ；(式中、 X はハロゲンであり、添え字 j は 0～2 の整数であり、 $j+k=3$ である)；例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ または $-CBr_3$ ；

xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$ ； $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ および $-CH_2SC_6H_5$ ；

xvi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$ ；例えば、 $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ および $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；ならびに

xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$ ；例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ および $-CH_2SO_3C_6H_5$ ；

式中、各 R^{101} は、独立に、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル、フェニル、ベンジル、複素環式またはヘテロアリールであり、あるい

10

20

30

40

50

は2つの R^{101} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む環を形成することができ、 R^{102a} および R^{102b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、添え字「a」は0～4である。

【0041】

本開示の目的では、用語「化合物」、「類似体」および「物質の組成物」は、互いを同様に表し、本明細書を通して交換可能に使用される。開示の化合物には、すべての鏡像異性形態、ジアステレオマー形態、塩等が含まれる。

【0042】

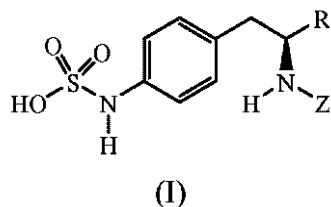
本明細書に開示の化合物には、すべての塩の形態、例えば塩基性基、中でもアミンの塩、ならびに酸性基、中でもカルボン酸の塩の両方が含まれる。以下の、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等は、プロトン化塩基性基と塩を形成することができるアニオンの非限定的な例である。以下の、アンモニウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ビスマス、リジン等は、酸性基と塩を形成することができるカチオンの非限定的な例である。

【0043】

開示の化合物は、式 (I)

【0044】

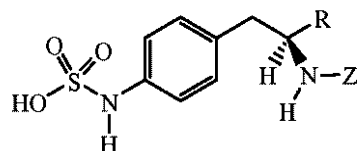
【化6】



を有し、式中、アミノ単位を有する炭素原子は、次式

【0045】

【化7】



で示される (S) 立体化学を有する。

【0046】

R および Z を含む単位は、任意の立体配置を有する単位を含むことができ、したがって開示の化合物は、単一の鏡像異性体、ジアステレオマーの対またはその組合せであってよい。さらに化合物は、塩または水和物として単離することができる。塩の場合、化合物は、一つより多くのカチオンまたはアニオンを含むことができる。水和物の場合、任意の数の水分子またはその一部が存在することができる (例えば類似体の各分子につき1個未満の水分子が存在する)。

R 単位

R は、式

【0047】

10

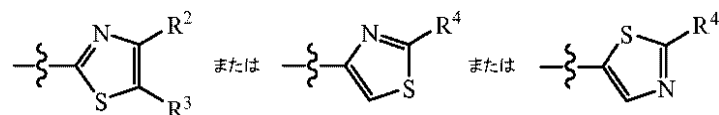
20

30

40

50

【化 8】



を有する置換または非置換のチアゾリル単位であり、

R^2 、 R^3 および R^4 は、多種多様な非炭素原子含有単位（例えば、水素、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ニトロ等）または本明細書に記載の置換および非置換の非環式ヒドロカルビルおよび環式ヒドロカルビル単位などの有機置換基単位から独立に選択することができる置換基である。炭素含有単位は、1～12個の炭素原子、または1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を含むことができる。

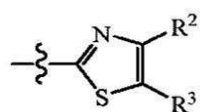
10

【0048】

式（I）の化合物の例には、R単位が、式

【0049】

【化 9】



20

を有するチアゾール-2-イル単位である化合物が含まれ、

式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル；

iii) 置換または非置換の $C_2 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルケニル；

iv) 置換または非置換の $C_2 \sim C_6$ 直鎖または分枝鎖アルキニル；

v) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；

30

vi) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール；

vii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環式から選択され、または

viii) R^2 および R^3 は一緒になって、5～7個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成することができ、環中の1～3個の原子は、任意選択により、酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子であってよい。

【0050】

以下は、 R^2 および R^3 単位上の1つまたは複数の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例である。以下の置換基、ならびに本明細書に記載されていない他のものも、以下からそれぞれ独立に選択される。

i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル、アルケニルおよびアルキニル；メチル (C_1)、エチル (C_2)、エテニル (C_2)、エチニル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、シクロプロピル (C_3)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピン-1-イル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、ブテン-4-イル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)；

40

ii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；例えば、フェニル、ナフチル（本明細書ではナフチレン-1-イル (C_{10}) またはナフチレン-2-イル (C_{10}) とも呼ぶ）；

50

i i i) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アルキレンアリール；例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、ナフチレン-2-イルメチル；

i v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；本明細書に記載の通り；

v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環；本明細書に記載の通り；

v i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pOR^{2\ 0}$ ；例えば、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；

v i i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pC(O)R^{2\ 0}$ ；例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；

10

v i i i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pC(O)OR^{2\ 0}$ ；例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；

x) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pC(O)N(R^{2\ 0})_2$ ；例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ および $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

x) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pN(R^{2\ 0})_2$ ；例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

x i) ハロゲン； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ ；

x i i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pCN$ ；

20

x i i i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pNO_2$ ；

x i v) $-(CH_j, X_k)_hCH_jX_k$ ；(式中、 X はハロゲンであり、添え字 j は $0 \sim 2$ の整数であり、 $j+k=3$ であり、添え字 j' は $0 \sim 2$ の整数であり、 $j'+k'=2$ であり、添え字 h は $0 \sim 6$ である)；例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ または $-CBr_3$ ；

x v) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pSR^{2\ 0}$ ； $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ および $-CH_2SC_6H_5$ ；

x v i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pSO_2R^{2\ 0}$ ；例えば、 $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ および $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；ならびに

30

x v i i) $-(CR^{2\ 1\ a}R^{2\ 1\ b})_pSO_3R^{2\ 0}$ ；例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ および $-CH_2SO_3C_6H_5$ ；

式中、各 $R^{2\ 0}$ は、独立に、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル、フェニル、ベンジル、複素環式またはヘテロアリールであり、あるいは2つの $R^{2\ 0}$ 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む環を形成することができ、 $R^{2\ 1\ a}$ および $R^{2\ 1\ b}$ は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、添え字 p は $0 \sim 4$ である。

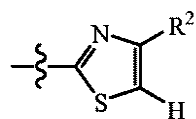
【0051】

式 (I) の化合物の例は、式

40

【0052】

【化10】



を有する R 単位を含み、

式中、 R^3 は水素であり、 R^2 は、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C

50

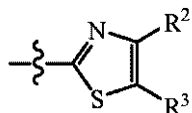
3)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、1-メチルブチル(C₅)、2-メチルブチル(C₅)、3-メチルブチル(C₅)、シクロプロピル(C₃)、n-ヘキシル(C₆)、4-メチルペンチル(C₆)およびシクロヘキシル(C₆)から選択される単位である。

【0053】

式(I)の化合物の別の例は、式

【0054】

【化11】



10

を有するR単位を含み、

式中、R²は、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソブチル(C₄)およびtert-ブチル(C₄)から選択される単位であり、R³は、メチル(C₁)またはエチル(C₂)から選択される単位である。Rのこの態様の非限定的な例には、4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル、4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル、4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イルおよび4, 5-ジエチルチアゾール-2-イルが含まれる。

20

【0055】

式(I)の化合物のさらなる一例は、R³が水素であり、R²が置換アルキル単位であるR単位を含み、前記置換基は、

i) ハロゲン：-F、-Cl、-Brおよび-I；

ii) -N(R¹)₂；ならびに

iii) -OR¹から選択され、

式中、各R¹は、独立に、水素またはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである。

30

R単位上のR²またはR³の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例には、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂および-CH₂NH(CH₂CH₃)が含まれる。

【0056】

R単位上のR²またはR³の水素原子を置換することができる単位のさらなる非限定的な例には、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2-メトキシシクロヘキシルおよび4-クロロシクロヘキシルが含まれる。

【0057】

式(I)の化合物のR単位のまたさらなる一例には、R³が水素であり、R²がフェニルまたは置換フェニルである単位が含まれ、R²単位の非限定的な例には、フェニル、3, 4-ジメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-クロロフェニル(chlorophenyl)、4-クロロフェニルおよび3, 4-ジクロロフェニルが含まれ、Rの定義に組み込まれる場合には、以下のR単位、4-フェニルチアゾール-2-イル、3, 4-ジメチルフェニルチアゾール-2-イル、4-tert-ブチルフェニルチアゾール-2-イル、4-シクロプロピルフェニルチアゾール-2-イル、4-ジエチルアミノフェニルチアゾール-2-イル、4-(トリフルオロメチ

40

50

ル) フェニルチアゾール-2-イル、4-メトキシフェニルチアゾール-2-イル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニルチアゾール-2-イル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチアゾール-2-イル、3-クロロフェニルチアゾール-2-イル、4-クロロフェニルチアゾール-2-イルおよび3, 4-ジクロロフェニルチアゾール-2-イルをもたらす。

【0058】

式(I)の化合物のまたさらなる一例は、 R^2 が水素、メチル、エチル、*n*-プロピルおよびイソプロピルから選択され、 R^3 がフェニルまたは置換フェニルであるR単位を含む。R単位の第1の分類の第5の態様によるR単位の非限定的な例には、4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イルおよび4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イルが含まれる。

10

【0059】

式(I)の化合物の別のさらなる例は、 R^3 が水素であり、 R^2 が、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル、[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル、[1, 2, 3]トリアゾール-5-イル、[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル、[1, 2, 4]トリアゾール-5-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル、および[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルから選択される置換または非置換のヘテロアリアル単位であるR単位を含む。

20

【0060】

式(I)の化合物のさらなる非限定的な例は、 R^2 が置換または非置換のチオフェン-2-イル、例えばチオフェン-2-イル、5-クロロチオフェン-2-イルおよび5-メチルチオフェン-2-イルであるR単位を含む。

30

【0061】

式(I)の化合物のまたさらなる一例は、 R^2 が置換または非置換のチオフェン-3-イル、例えばチオフェン-3-イル、5-クロロチオフェン-3-イルおよび5-メチルチオフェン-3-イルであるR単位を含む。

【0062】

式(I)の化合物の別の例は、 R^2 および R^3 が一緒になって、5~7個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成するR単位を含む。R単位の第1の分類の第6の態様の非限定的な例には、5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イルおよび4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イルが含まれる。

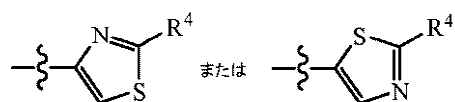
【0063】

40

式(I)の化合物のさらなる例は、式

【0064】

【化12】



を有するチアゾール-4-イル単位であるR単位を含み、

50

式中、 R^4 は、

i) 水素；

i i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル；

i i i) 置換または非置換の $C_2 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルケニル；

i v) 置換または非置換の $C_2 \sim C_6$ 直鎖または分枝鎖アルキニル；

v) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；

v i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール；あるいは

v i i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環式から選択される単位である。

【0065】

以下は、 R^4 単位上の1つまたは複数の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例である。以下の置換基、ならびに本明細書に記載されていない他のものも、以下からそれぞれ独立に選択される。

i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル、アルケニルおよびアルキニル；メチル (C_1)、エチル (C_2)、エテニル (C_2)、エチニル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、シクロプロピル (C_3)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピン-1-イル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、ブテン-4-イル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)；

i i) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；例えば、フェニル、ナフチル (本明細書ではナフチレン-1-イル (C_{10}) またはナフチレン-2-イル (C_{10}) とも呼ぶ)；

i i i) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アルキレンアリール；例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、ナフチレン-2-イルメチル；

i v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；本明細書で以下に記載の通り；

v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環；本明細書で以下に記載の通り；

v i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pOR^{20}$ ；例えば、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；

v i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)R^{20}$ ；例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；

v i i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)OR^{20}$ ；例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；

x i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)N(R^{20})_2$ ；例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ および $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

x) $-(CR^{21a}R^{21b})_pN(R^{20})_2$ ；例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

x i) ハロゲン； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ ；

x i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pCN$ ；

x i i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pNO_2$ ；

x i v) $-(CH_j \cdot X_k \cdot)_hCH_jX_k$ ；(式中、 X はハロゲンであり、添え字 j は 0~2 の整数であり、 $j+k=3$ であり、添え字 j' は 0~2 の整数であり、 $j'+k'=2$ であり、添え字 h は 0~6 である)；例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ または $-CBr_3$ ；

x v) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSR^{20}$ ； $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ および $-CH_2SC_6H_5$ ；

10

20

30

40

50

x v i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSO_2R^{20}$; 例えば、 $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ および $-CH_2SO_2C_6H_5$; ならびに

x v i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSO_3R^{20}$; 例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ および $-CH_2SO_3C_6H_5$;

式中、各 R^{20} は、独立に、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル、フェニル、ベンジル、複素環式またはヘテロアリールであり、あるいは2つの R^{20} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む環を形成することができ、 R^{21a} および R^{21b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、添え字 p は0～4である。

10

【0066】

式(I)の化合物の一例は、 R^4 が水素であるR単位を含む。

【0067】

式(I)の化合物のさらなる一例は、 R^4 が、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、sec-ブチル(C_4)、イソブチル(C_4) および tert-ブチル(C_4) から選択される単位であるR単位を含む。Rのこの態様の非限定的な例には、2-メチルチアゾール-4-イル、2-エチルチアゾール-4-イル、2-(n -プロピル)チアゾール-4-イルおよび2-(イソプロピル)チアゾール-4-イルが含まれる。

20

【0068】

式(I)の化合物のまたさらなる一例は、 R^4 が置換または非置換のフェニルであるR単位を含み、その非限定的な例には、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニルおよび4-メトキシフェニルが含まれる。

【0069】

式(I)の化合物のまたさらなる例は、 R^4 が置換または非置換のヘテロアリールであるR単位を含み、その非限定的な例には、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、2,5-ジメチルチアゾール-4-イル、2,4-ジメチルチアゾール-5-イル、4-エチルチアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イルおよび3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルが含まれる。

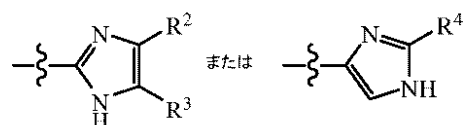
30

【0070】

5員環のR単位の別の例には、式

【0071】

【化13】



40

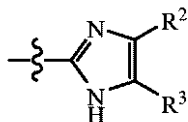
を有する置換または非置換のイミダゾリル単位が含まれる。

【0072】

イミダゾリルR単位の一例には、式

【0073】

【化 1 4】



を有するイミダゾール-2-イル単位が含まれ、
式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、

- i) 水素；
- ii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル；
- iii) 置換または非置換の $C_2 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルケニル；
- iv) 置換または非置換の $C_2 \sim C_6$ 直鎖または分枝鎖アルキニル；
- v) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；
- vi) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール；
- vii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環式から選択され、あるいは
- viii) R^2 および R^3 は一緒になって、5～7個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成することができ、環中の1～3個の原子は、任意選択により、酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子であってよい。

【0074】

以下は、 R^2 および R^3 単位上の1つまたは複数の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例である。以下の置換基、ならびに本明細書に記載されていない他のものも、以下からそれぞれ独立に選択される。

- i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル、アルケニルおよびアルキニル；メチル (C_1)、エチル (C_2)、エテニル (C_2)、エチニル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、シクロプロピル (C_3)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピン-1-イル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、ブテン-4-イル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)；
- ii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；例えば、フェニル、ナフチル (本明細書ではナフチレン-1-イル (C_{10}) またはナフチレン-2-イル (C_{10}) とも呼ぶ)；
- iii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アルキレンアリール；例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、ナフチレン-2-イルメチル；
- iv) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；本明細書に記載の通り；
- v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環；本明細書に記載の通り；
- vi) $-(CR^{21a}R^{21b})_zOR^{20}$ ；例えば、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；
- vii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)R^{20}$ ；例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；
- viii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)OR^{20}$ ；例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；
- ix) $-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)N(R^{20})_2$ ；例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ および $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

x) $-(CR^{21a}R^{21b})_zN(R^{20})_2$; 例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-CH_2N(CH_3)_2$;

x i) ハロゲン; $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$;

x i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_zCN$;

x i i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_zNO_2$;

x i v) $-(CH_j, X_k)_hCH_jX_k$; (式中、Xはハロゲンであり、添え字 j は 0~2 の整数であり、 $j+k=3$ であり、添え字 j' は 0~2 の整数であり、 $j'+k'=2$ であり、添え字 h は 0~6 である) ; 例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHFCF_3$ 、 $-CCl_3$ または $-CBr_3$;

x v) $-(CR^{21a}R^{21b})_zSR^{20}$; $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ および $-CH_2SC_6H_5$;

x v i) $-(CR^{21a}R^{21b})_zSO_2R^{20}$; 例えば、 $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ および $-CH_2SO_2C_6H_5$; ならびに

x v i i) $-(CR^{21a}R^{21b})_zSO_3R^{20}$; 例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ および $-CH_2SO_3C_6H_5$;

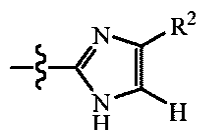
式中、各 R^{20} は、独立に、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル、フェニル、ベンジル、複素環式またはヘテロアリールであり、あるいは 2 つの R^{20} 単位は一緒になって、3~7 個の原子を含む環を形成することができ、 R^{21a} および R^{21b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、添え字 p は 0~4 である。

【0075】

R 単位の一例には、R 単位が式

【0076】

【化15】



を有する化合物が含まれ、

式中、 R^3 は水素であり、 R^2 は、メチル (C_1)、エチル (C_2)、n-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、n-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4) および tert-ブチル (C_4) から選択される単位である。

【0077】

R 単位別の例には、 R^2 が、メチル (C_1)、エチル (C_2)、n-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、n-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4) および tert-ブチル (C_4) から選択される単位であり、 R^3 が、メチル (C_1) またはエチル (C_2) から選択される単位である化合物が含まれる。R のこの態様の非限定的な例には、4, 5-ジメチルイミダゾール-2-イル、4-エチル-5-メチルイミダゾール-2-イル、4-メチル-5-エチルイミダゾール-2-イルおよび 4, 5-ジエチルイミダゾール-2-イルが含まれる。

【0078】

R 単位の一例には、 R^3 が水素であり、 R^2 が選択された置換アルキル単位である化合物が含まれ、前記置換基は、

i) ハロゲン: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$;

i i) $-N(R^{11})_2$; ならびに

i i i) $-OR^{11}$ から選択され、

式中、各 R^{11} は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである。

【0079】

Rのこの実施形態を含む単位の非限定的な例には、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ および $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ が含まれる。

【0080】

R単位のまたさらなる一例には、 R^3 が水素であり、 R^2 がフェニルである単位が含まれる。R単位のまたさらなる一例には、 R^3 が水素であり、 R^2 が、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル、[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル、[1, 2, 3] トリアゾール-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-4-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-5-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル、および [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルから選択されるヘテロアリール単位である単位が含まれる。

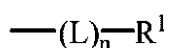
【0081】

Z単位

Zは、式

【0082】

【化16】



を有する単位であり、

R^1 は、

i) 水素；

ii) ヒドロキシル；

iii) アミノ；

iv) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル；

v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖または環式アルコキシ；

vi) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；

vii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；あるいは

viii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環から選択される。

【0083】

以下は、 R^1 単位上の1つまたは複数の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例である。以下の置換基、ならびに本明細書に記載されていない他のものも、以下からそれぞれ独立に選択される。

i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル、アルケニルおよびアルキニル；メチル (C_1)、エチル (C_2)、エテニル (C_2)、エチニル (C_2)、n-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、シクロプロピル (C_3)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピ

10

20

30

40

50

ン-1-イル (C_3)、n-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソ-ブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、ブテン-4-イル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)；

ii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；例えば、フェニル、ナフチル（本明細書ではナフチレン-1-イル (C_{10}) またはナフチレン-2-イル (C_{10}) とも呼ぶ）；

iii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アルキレンアリール；例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、ナフチレン-2-イルメチル；

iv) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；本明細書に記載の通り；

v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環；本明細書に記載の通り；

vi) $-(CR^{31a}R^{31b})_qOR^{30}$ ；例えば、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；

vii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)R^{30}$ ；例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；

viii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)OR^{30}$ ；例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；

xiii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)N(R^{30})_2$ ；例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ および $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

x) $-(CR^{31a}R^{31b})_qN(R^{30})_2$ ；例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

xi) ハロゲン； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ ；

xii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qCN$ ；

xiii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qNO_2$ ；

xiv) $-(CH_j \cdot X_k)_hCH_jX_k$ ；（式中、Xはハロゲンであり、添え字 j は 0～2 の整数であり、 $j+k=3$ であり、添え字 j' は 0～2 の整数であり、 $j'+k'=2$ であり、添え字 h は 0～6 である）；例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ または $-CBr_3$ ；

xv) $-(CR^{31a}R^{31b})_qSR^{30}$ ； $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ および $-CH_2SC_6H_5$ ；

xvi) $-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_2R^{30}$ ；例えば、 $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ および $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；ならびに

xvii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_3R^{30}$ ；例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ および $-CH_2SO_3C_6H_5$ ；

式中、各 R^{30} は、独立に、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル、フェニル、ベンジル、複素環式またはヘテロアリールであり、あるいは 2つの R^{30} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む環を形成することができ、 R^{31a} および R^{31b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、添え字 q は 0～4 である。

【0084】

R^1 単位の一例には、置換または非置換のフェニル (C_6 アリール) 単位が含まれ、各置換基は、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝鎖アルキルまたは環式アルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ および $-SO_2R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立に、水素、置換または非置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝鎖、環式アルキル、アルケニルま

10

20

30

40

50

たはアルキニル、置換または非置換のフェニルまたはベンジルであり、あるいは2つのR¹単位は一緒になって、3～7個の原子を含む環を形成することができる。

【0085】

R¹単位の別の例には、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、および3,5-ジメトキシフェニルから選択される置換C₆アリール単位が含まれる。

10

【0086】

R¹単位のさらなる一例には、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、および2,4,6-トリクロロフェニルから選択される置換または非置換のC₆アリール単位が含まれる。

20

【0087】

R¹単位のまたさらなる一例には、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,3,4-トリメチルフェニル、2,3,5-トリメチルフェニル、2,3,6-トリメチルフェニル、2,4,5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、3,4-ジエチルフェニル、2,3,4-トリエチルフェニル、2,3,5-トリエチルフェニル、2,3,6-トリエチルフェニル、2,4,5-トリエチルフェニル、2,4,6-トリエチルフェニル、2-イソプロピルフェニル、3-イソプロピルフェニル、および4-イソプロピルフェニルから選択される置換C₆アリール単位が含まれる。

30

【0088】

R¹単位のまたさらなる別の例には、2-アミノフェニル、2-(N-メチルアミノ)フェニル、2-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、2-(N-エチルアミノ)フェニル、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、3-アミノフェニル、3-(N-メチルアミノ)フェニル、3-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、3-(N-エチルアミノ)フェニル、3-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、4-アミノフェニル、4-(N-メチルアミノ)フェニル、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、4-(N-エチルアミノ)フェニル、および4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニルから選択される置換C₆アリール単位が含まれる。

40

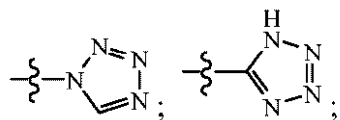
【0089】

R¹は、ヘテロアリール単位を含むことができる。ヘテロアリール単位の非限定的な例には、

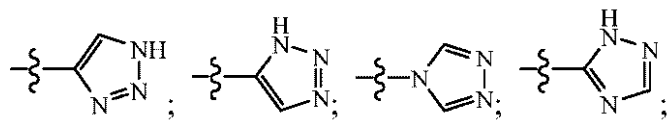
【0090】

【化 1 7】

i)

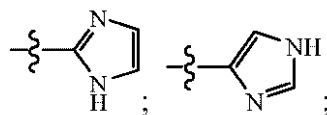


ii)

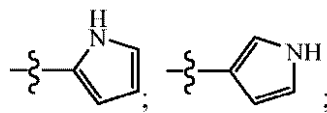


10

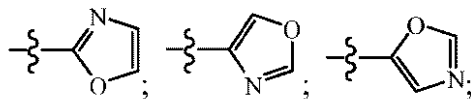
iii)



iv)

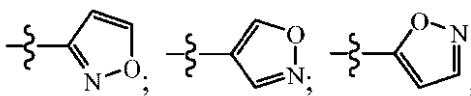


v)

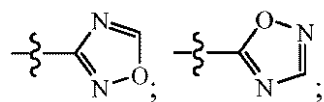


20

vi)

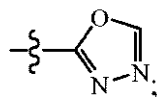


vii)

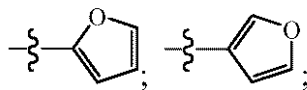


30

viii)

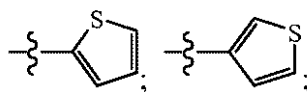


ix)



40

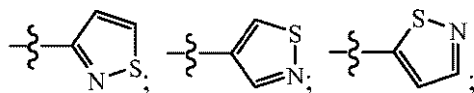
x)



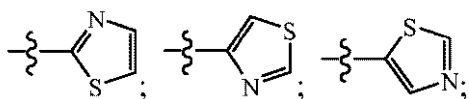
【 0 0 9 1】

【化 1 8】

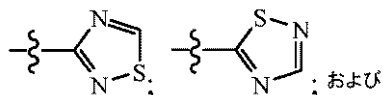
xi)



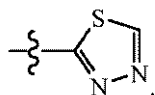
xii)



xiii)



xiv)



10

20

が含まれる。

【0092】

R^1 ヘテロアリール単位は、置換または非置換であってよい。水素を置換できる単位の非限定的な例には、

- i) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、分枝鎖および環式アルキル；
- ii) 置換または非置換のフェニルおよびベンジル；
- iii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール；
- iv) $-C(O)R^9$ ；ならびに

v) $-NHCH(O)R^9$ から選択される単位が含まれ、

式中、 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖および分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖および分枝鎖アルコキシ、または $-NHCH_2CH(O)R^{10}$ であり、 R^{10} は、水素、メチル、エチルおよび tert-ブチルから選択される。

30

【0093】

R^1 の一例は、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-ブチルおよび tert-ブチルから選択されるアルキル単位によって置換されている単位に関する。

【0094】

R^1 の別の例には、置換または非置換のフェニルおよびベンジルによって置換されている単位が含まれ、該フェニルおよびベンジル置換基は、1つまたは複数の

40

- i) ハロゲン；
- ii) $C_1 \sim C_3$ アルキル；
- iii) $C_1 \sim C_3$ アルコキシ；
- iv) $-CO_2R^{11}$ ；および
- v) $-NHCHOR^{16}$ から選択され、

式中、 R^{11} および R^{16} は、それぞれ独立に、水素、メチルまたはエチルである。

【0095】

R^1 の別の例は、式 $-C(O)R^9$ を有するカルボキシ単位によって置換されているフェニルおよびベンジル単位に関し、 R^9 は、メチル、メトキシ、エチルおよびエトキシから選択される。

50

【0096】

R¹のさらなる一例には、式-NHC(O)R⁹を有するアミド単位によって置換されているフェニルおよびベンジル単位が含まれ、R⁹は、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、tert-ブチルおよびtert-ブトキシから選択される。

【0097】

R¹のまたさらなる一例には、1つまたは複数のフルオロまたはクロロ単位によって置換されているフェニルおよびベンジル単位が含まれる。

【0098】

L単位

Lは、添え字nが1に等しい場合に存在する連結単位であるが、添え字nが0に等しい場合には存在しない。L単位は、式



を有し、

式中、QおよびQ¹は、それぞれ独立に、

i) -C(O)-;

ii) -NH-;

iii) -C(O)NH-;

iv) -NHC(O)-;

v) -NHC(O)NH-;

vi) -NHC(O)O-;

vii) -C(O)O-;

viii) -C(O)NHC(O)-;

ix) -O-;

x) -S-;

xi) -SO₂-;

xii) -C(=NH)-;

xiii) -C(=NH)NH-;

xiv) -NHC(=NH)-; または

xv) -NHC(=NH)NH-である。

添え字yが1に等しい場合、Qが存在する。添え字yが0に等しい場合、Qは存在しない。添え字zが1に等しい場合、Q¹が存在する。添え字zが0に等しい場合、Q¹は存在しない。

【0099】

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立に、

i) 水素;

ii) ヒドロキシ;

iii) ハロゲン;

iv) C₁~C₆置換または非置換の直鎖または分枝鎖アルキル;あるいは

v) 式



を有する単位であり、

R^{7a}およびR^{7b}は、それぞれ独立に、

i) 水素;あるいは

ii) 置換または非置換のC₁~C₆直鎖、分枝鎖または環式アルキルである。

R⁸は、

i) 水素;

ii) 置換または非置換のC₁~C₆直鎖、分枝鎖または環式アルキル;

iii) 置換または非置換のC₆またはC₁₀アリール;

iv) 置換または非置換のC₁~C₉ヘテロアリール;あるいは

v) 置換または非置換のC₁~C₉複素環式である。

R^{6a} および R^{6b} は、それぞれ独立に、

i) 水素；あるいは

ii) $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルである。

添え字 t、w および x は、それぞれ独立に、0～4 である。

【0100】

以下は、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^8 単位上の 1 つまたは複数の水素原子を置換することができる単位の非限定的な例である。以下の置換基、ならびに本明細書に記載されていない他のものも、以下からそれぞれ独立に選択される。

i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖、分枝鎖または環式アルキル、アルケニルおよびアルキニル；メチル (C_1)、エチル (C_2)、エテニル (C_2)、エチニル (C_2)、n-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、シクロプロピル (C_3)、3-プロペニル (C_3)、1-プロペニル (2-メチルエテニルとも) (C_3)、イソプロペニル (2-メチルエテン-2-イルとも) (C_3)、プロパー-2-イニル (プロパルギルとも) (C_3)、プロピン-1-イル (C_3)、n-ブチル (C_4)、sec-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、tert-ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、ブテン-4-イル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)；

ii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アリール；例えば、フェニル、ナフチル (本明細書ではナフチレン-1-イル (C_{10}) またはナフチレン-2-イル (C_{10}) とも呼ぶ)；

iii) 置換または非置換の C_6 または C_{10} アルキレンアリール；例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、ナフチレン-2-イルメチル；

iv) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ 複素環；本明細書で以下に記載の通り；

v) 置換または非置換の $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール環；本明細書で以下に記載の通り；

vi) $-(CR^{41a}R^{41b})_rOR^{40}$ ；例えば、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；

vii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)R^{40}$ ；例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；

viii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)OR^{40}$ ；例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ および $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；

xiv) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)N(R^{40})_2$ ；例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ および $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

x) $-(CR^{41a}R^{41b})_rN(R^{40})_2$ ；例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

xi) ハロゲン； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ ；

xii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rCN$ ；

xiii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rNO_2$ ；

xiv) $-(CH_j, X_k)_hCH_jX_k$ ；(式中、X はハロゲンであり、添え字 j は 0～2 の整数であり、 $j+k=3$ であり、添え字 j' は 0～2 の整数であり、 $j'+k'=2$ であり、添え字 h は 0～6 である)；例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ または $-CBr_3$ ；

xv) $-(CR^{41a}R^{41b})_rSR^{40}$ ； $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ および $-CH_2SC_6H_5$ ；

xvi) $-(CR^{41a}R^{41b})_rSO_2R^{40}$ ；例えば、 $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ および $-CH_2SO_2C_6H_5$ ；ならびに

xvii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rSO_3R^{40}$ ；例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2S$

10

20

30

40

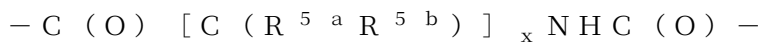
50

O_3H 、 $-\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$ および $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$ ；

式中、各 R^{40} は、独立に、水素、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル、フェニル、ベンジル、複素環式またはヘテロアリールであり、あるいは2つの R^{40} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む環を形成することができ、 R^{41a} および R^{41b} は、それぞれ独立に、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、添え字 r は0～4である。

【0101】

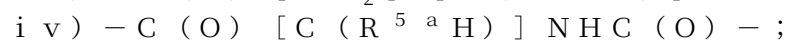
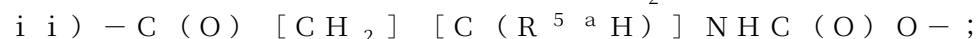
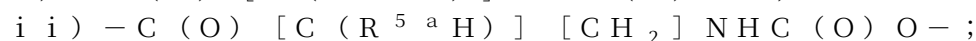
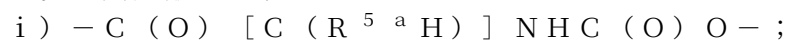
L 単位の一態様は、式



10

を有する単位に関し、

式中、 R^{5a} は、水素、置換または非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換のヘテロアリールであり、添え字 x は、1または2である。一実施形態は、式



20

を有する連結単位に関し、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) メチル；

iii) エチル；

iv) イソプロピル；

v) フェニル；

vi) ベンジル；

vii) 4-ヒドロキシベンジル；

viii) ヒドロキシメチル；または

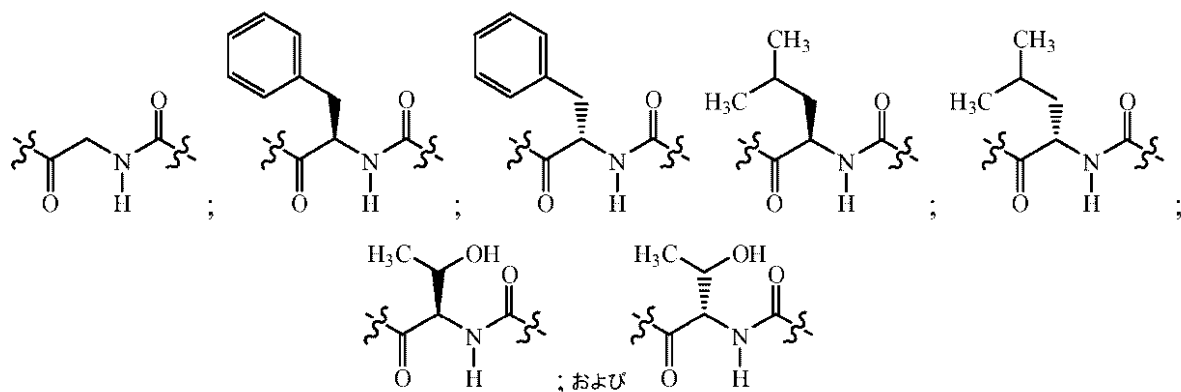
ix) 1-ヒドロキシエチルである。

30

添え字 x が1に等しい場合、この実施形態は、L 単位の以下の非限定的な例を提供する。

【0102】

【化19】



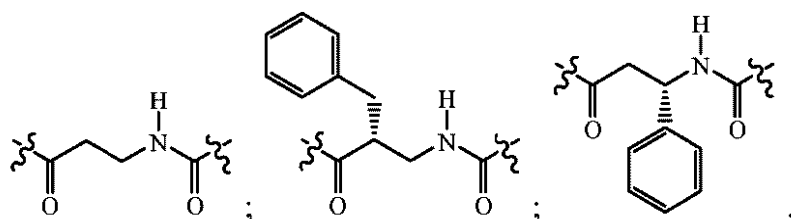
40

添え字 x が2に等しい場合、この実施形態は、L 単位の以下の非限定的な例を提供する。

【0103】

50

【化 2 0】



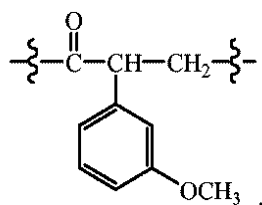
10

L 単位の別の実施形態には、Q が $-C(O)-$ であり、添え字 x および z が 0 に等しく、 w が 1 または 2 に等しく、第 1 の R^{6a} 単位が、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、および 3,5-ジメトキシフェニルから選択され、第 2 の R^{6a} 単位が水素であり、 R^{6b} 単位が水素である単位が含まれる。例えば連結単位は、式

20

【0104】

【化 2 1】



30

を有する。

【0105】

L のこの実施形態のさらなる一例には、本明細書で先に記載した置換または非置換のヘテロアリール単位である、本明細書で先に示した第 1 の R^{6a} 単位が含まれる。

【0106】

L のこの実施形態のまたさらなる一例には、式



を有する単位が含まれ、

式中、 R^{6a} および R^{6b} は水素であり、添え字 w は、1 または 2 に等しく、前記単位は

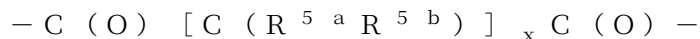
40

i) $-C(O)CH_2-$ ；および

ii) $-C(O)CH_2CH_2-$ から選択される。

【0107】

L 単位の別の実施形態には、式



を有する単位が含まれ、

式中、 R^{5a} および R^{5b} は水素であり、添え字 x は、1 または 2 に等しく、前記単位は

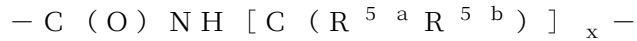
50

i) $-C(O)CH_2C(O)-$ ；および

i i) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ から選択される。

【0108】

L単位のまたさらなる一実施形態には、式



を有する単位が含まれ、

式中、 R^{5a} および R^{5b} は水素であり、添え字wは、0、1または2に等しく、前記単位は、

i i) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；

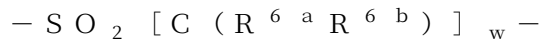
i i) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ ；および

i i i) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ から選択される。

10

【0109】

L単位のまたさらなる一例には、式



を有する単位が含まれ、

式中、 R^{6a} および R^{6b} は、水素またはメチルであり、添え字wは、0、1または2に等しく、前記単位は、

i) $-\text{SO}_2-$ ；

i i) $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ；および

i i i) $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から選択される。

【0110】

20

血管漏出制御

開示の化合物（類似体）をいくつかの分類に割り当てて、本明細書で明確には例示されていない類似体を調製するのに合理的な合成方略を調合者が適用するための一助にする。各分類への割当ては、本明細書に記載の物質の組成物のいずれかに対する効率の高さまたは低さを意味するものではない。

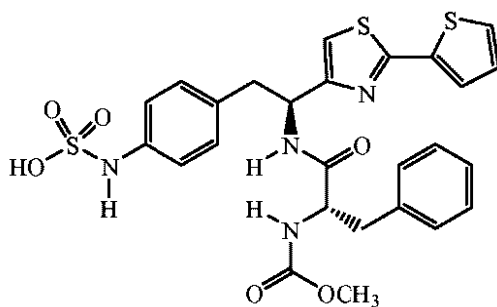
【0111】

本明細書で先に記載の通り、開示の化合物は、すべての薬学的に許容される塩の形態を含む。式

【0112】

【化22】

30

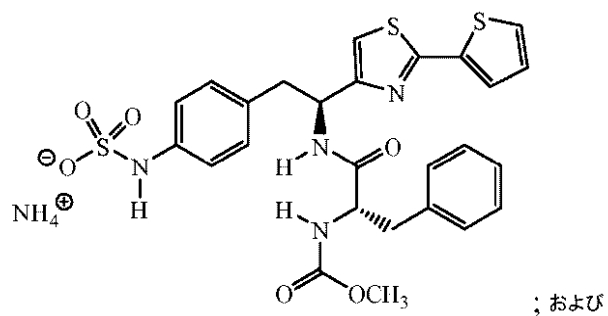


40

を有する化合物は、塩、例えばスルファミン酸塩

【0113】

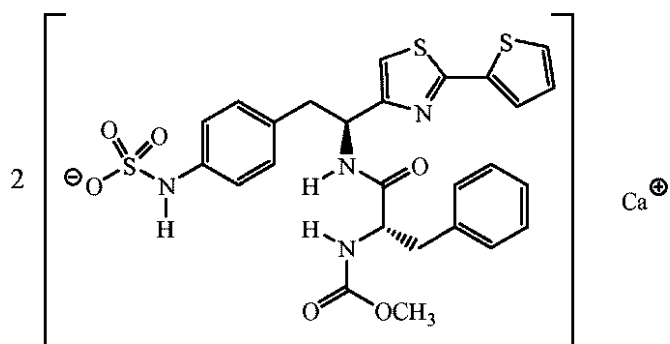
【化 2 3 - 1】



10

【 0 1 1 4】

【化 2 3 - 2】



20

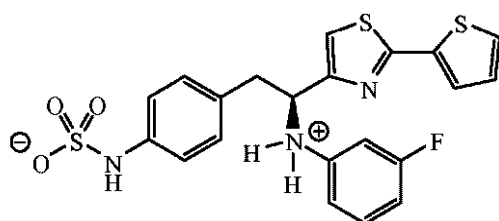
を形成することができる。

【 0 1 1 5】

化合物は、双性イオンの形態、例えば

【 0 1 1 6】

【化 2 4】

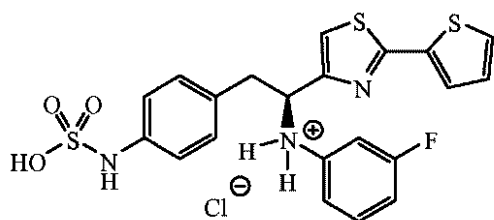


30

または強酸の塩、例えば、

【 0 1 1 7】

【化 2 5】



40

として存在することもできる。

50

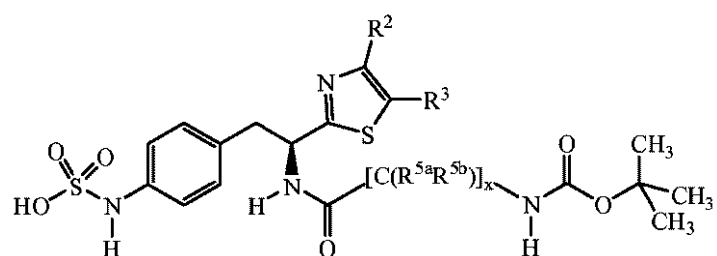
【実施例】

【0118】

本開示の分類 I の第 1 の態様は、R が、式

【0119】

【化 2 6】

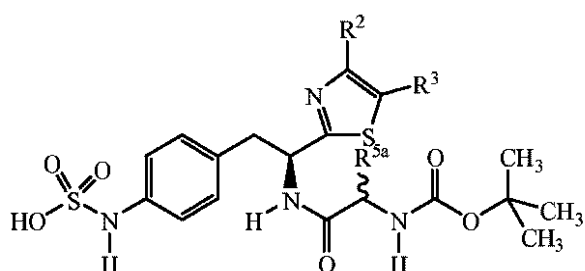


10

を有する置換または非置換のチアゾール-2-イル単位である化合物に関し、その一実施形態は、式

【0120】

【化 2 7】



20

を有する阻害剤に関し、R 単位はチアゾール-2-イル単位であり、それが置換されている場合には、R² および R³ 単位で置換されている。R および R^{5a} 単位を、表 I にさらに記載する。

30

【0121】

【表 1】

表I

No.	R	R ^{5a}
A1	チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A2	4-メチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A3	4-エチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A4	4-プロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A5	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A6	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A7	4-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A8	4-tert-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A9	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A10	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A11	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A12	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A13	4-(メキシメチル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A14	4-(カルボン酸エチルエステル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A15	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A16	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A17	4-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A18	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A19	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A20	4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A21	4-(チオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A22	4-(チオフエン-3-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A23	4-(5-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A24	5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
A25	4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル

10

20

30

本開示の分類 I の第 1 の態様に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム I に概説し、実施例 1 に記載した手順によって調製することができる。

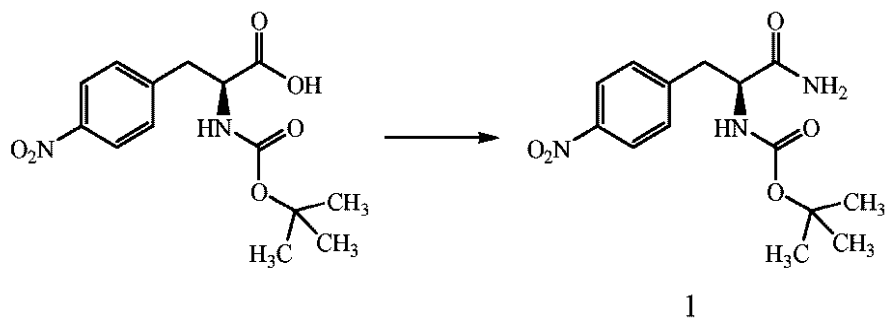
40

【0122】

スキーム I

【0123】

【化 2 8】

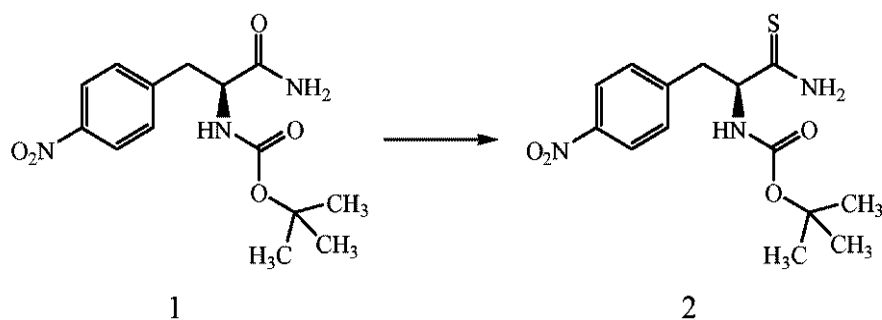


10

試薬および条件：（a）（i）（イソープチル）O C O C l、NMM、DMF；0℃、20分。（ii）NH₃；0℃、30分間。

【0 1 2 4】

【化 2 9】

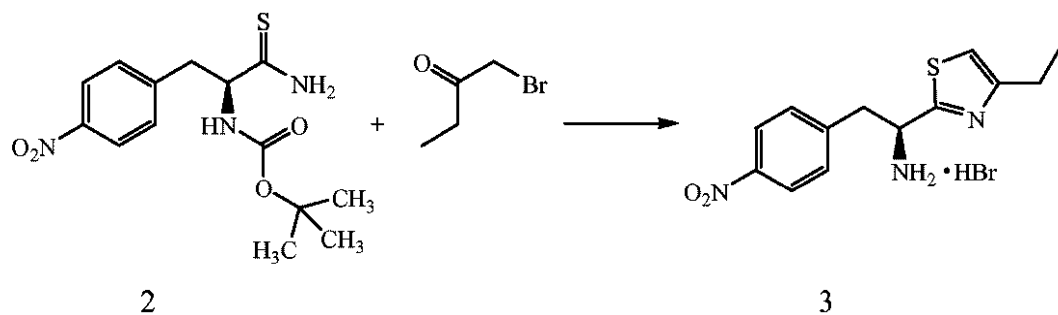


20

試薬および条件：（b）ローソン試薬、THF；室温、3時間。

【0 1 2 5】

【化 3 0】



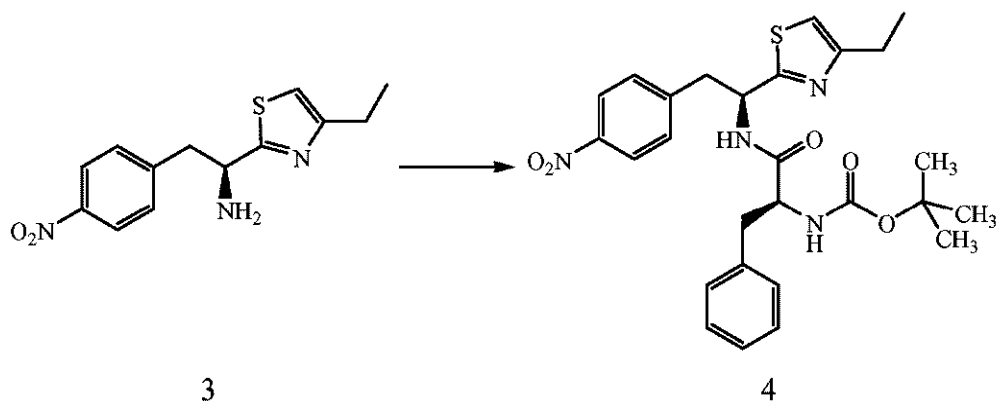
30

試薬および条件：（c）CH₃CN；還流、3時間。

【0 1 2 6】

40

【化 3 1】

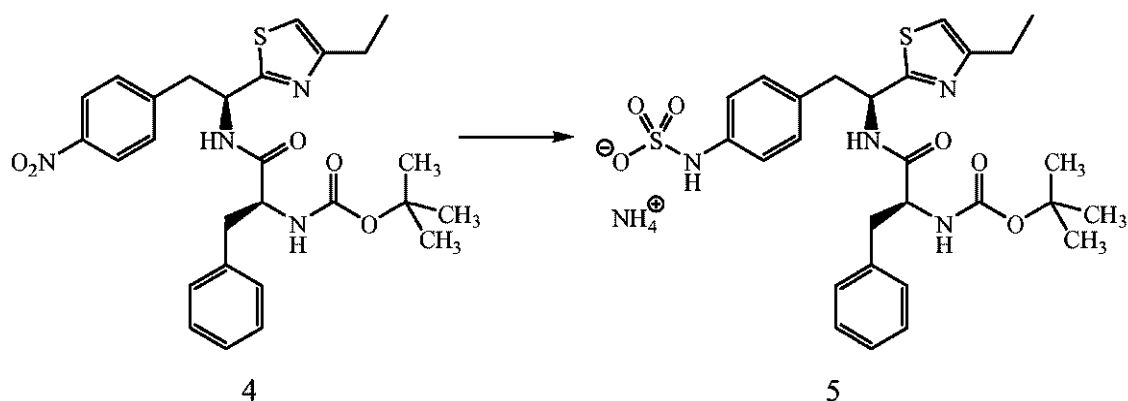


10

試薬および条件：(d) Boc-Phe、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【0127】

【化 3 2】



20

試薬および条件：(e) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、2時間。

【0128】

(実施例1)

4-[(S)-2-[(S)-2-(tert-butylcarbamoylamino)-3-phenylpropanamide]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl]phenylsulfamic acid (5)

[1-(S)-carbamoyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl-carbamate (1) の調製：0℃の2-(S)-tert-butylcarbamoylamino-3-(4-nitrophenyl)-propanoic acidおよびN-methylmorpholine (1.1 mL、9.65 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、イソブチルクロロホルメート (1.25 mL、9.65 mmol) を滴下添加する。混合物を0℃で20分間攪拌し、その後 NH_3 (g) を反応混合物に0℃で30分間通過させる。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解し、5%クエン酸、水、5% $NaHCO_3$ 、水およびブラインで逐次的に洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、それをEtOAc/石油エーテル混合物で摩砕して、所望の生成物 2.2 g (74%) を白色固体として得る。

40

【0129】

[2-(4-nitrophenyl)-1-(S)-thiocarbamoyl ethyl] carbamic acid

50

tert-ブチルエステル (2) の調製: [1-(S)-カルバモイル-2-(4-ニトロフェニル)エチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル、1 (0.400 g、1.29 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、ローソン試薬 (0.262 g、0.65 mmol) を添加する。反応混合物を3時間攪拌し、濃縮して残渣を得、それをシリカで精製して、所望の生成物 0.350 g (83%) を得る。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.11-3.30 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

10

【0130】

1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン (3) の調製: [2-(4-ニトロフェニル)-1-(S)-チオカルバモイルエチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、2 (0.245 g、0.753 mmol)、1-ブロモ-2-ブタノン (0.125 g、0.828 mmol) の CH₃CN (5 mL) 中混合物を、3時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを溶液に添加し、形成した沈殿物を濾過によって除去する。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物 0.242 g (収率90%) を得る。ESI+MS 278 (M+1)。

【0131】

{1-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルカルバモイル]-2-フェニルエチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (4) の調製: 1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3 (0.393 g、1.1 mmol)、(S)-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸 (0.220 g、0.828 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.127 g、0.828 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、0℃で 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) (0.159 g、0.828 mmol) を添加し、その後ジイソプロピルアミン (0.204 g、1.58 mmol) を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%のNaHCO₃水溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物 0.345 g を得、それをさらなる精製なしに使用する。LC/MS ESI+ 525 (M+1)。

20

30

【0132】

4-{(S)-2-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル}フェニルスルファミン酸アンモニウム塩 (5) の調製: {1-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルカルバモイル]-2-フェニルエチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル、4 (0.345 g) を MeOH (4 mL) に溶解する。触媒量の Pd/C (10% w/w) を添加し、混合物を水素雰囲気下で2時間攪拌する。反応混合物をセライト (商標) ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、SO₃-ピリジン (0.314 g) で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液 (50 mL) を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 0.222 g をアンモニウム塩として得る。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.50-6.72 (m, 10H), 5.44-5.42 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.34 (s, 1H), 3.34-2.79 (m, 4H), 2.83-2.76 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.40 (s, 9H), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。

40

【0133】

50

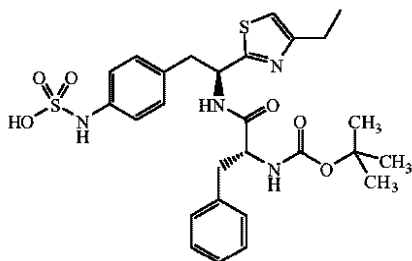
開示の阻害剤は、遊離酸として単離することもできる。この手順の非限定的な例を、本明細書の以下の実施例 4 に記載する。

【0134】

以下は、本開示の分類 I の第 1 の態様のこの実施形態に包含される化合物の非限定的な例である。

【0135】

【化 3 3】



10

4- { (S)-2- [(R)-2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド] -2- (4-エチルチアゾール-2-イル) エチル } フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.22-7.02 (m, 10H), 5.39 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.24-2.68 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。

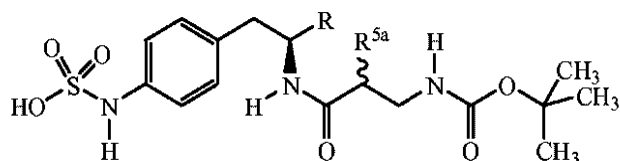
20

【0136】

分類 I のこの態様の別の実施形態は、式

【0137】

【化 3 4】



30

を有する阻害剤に関し、R 単位および R^{5a} 単位を、表 I I にさらに記載する。

【0138】

【表 2】

表II

No.	R	R ^{5a}
B26	チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B27	4-メチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B28	4-エチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B29	4-プロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B30	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B31	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B32	4-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B33	4-tert-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B34	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B35	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B36	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B37	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B38	4-(メキシメチル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B39	4-(カルボン酸エチルエステル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B40	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B41	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B42	4-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B43	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B44	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B45	4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B46	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B47	4-(チオフェン-3-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B48	4-(5-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B49	5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
B50	4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル

10

20

30

この実施形態の化合物は、先のスキーム I に概説し、実施例 1 に記載した手順に従って、ステップ (d) の (S)-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸を適切な Boc-β-アミノ酸に置き換えることによって調製することができる。

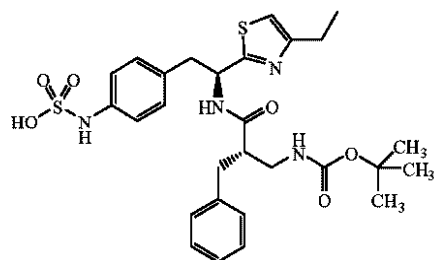
40

【0139】

以下は、この実施形態の化合物の非限定的な例である。

【0140】

【化 3 5】



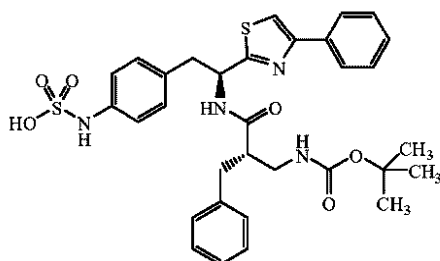
10

{1-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-(S)-2-(4-スルホアミノフェニル)エチルカルバモイル]-(S)-2-フェニルエチル}メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.22 (m, 9H), 5.45 (s, 1H), 3.01-3.26 (m, 2H), 2.60-2.88 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

【0141】

【化 3 6】

20



30

{1-[1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-(S)-2-(4-スルホアミノフェニル)エチルカルバモイル]-(S)-2-フェニルエチル}メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.00-7.23 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.28 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 13.2および8.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.2および8.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。

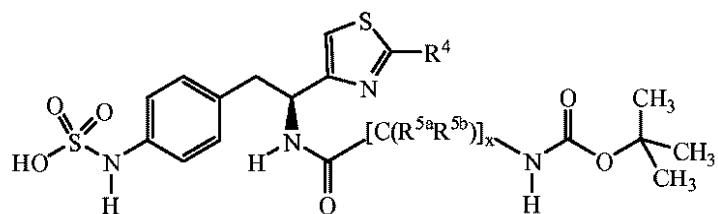
40

【0142】

本開示の分類 I の第 2 の態様は、R が、式

【0143】

【化 3 7】

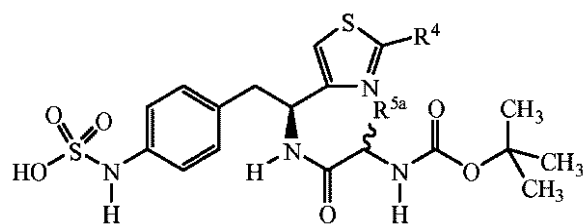


10

を有する置換または非置換のチアゾール-4-イルである化合物に関し、その一実施形態は、式

【0 1 4 4】

【化 3 8】



20

を有する阻害剤に関し、R 単位および R^{5a} 単位を、表 I I I にさらに記載する。

【0 1 4 5】

【表 3】

表III

No.	R	R ^{5a}
C51	チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C52	2-メチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C53	2-エチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C54	2-プロピルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C55	2-イソプロピルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C56	2-シクロプロピルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C57	2-ブチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C58	2-tert-ブチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C59	2-シクロヘキシルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C60	2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C61	2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C62	2-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C63	2-フェニルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C64	2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C65	2-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C66	2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C67	2-(チオフェン-3-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C68	2-(3-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C69	2-(3-メチルチオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C70	2-(2-メチルチアゾール-4-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C71	2-(フラン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C72	2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C73	2-[(2-メチル)ピリジン-5-イル]チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C74	2-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
C75	2-(tert-ブチルスルホニルメチル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル

10

20

30

40

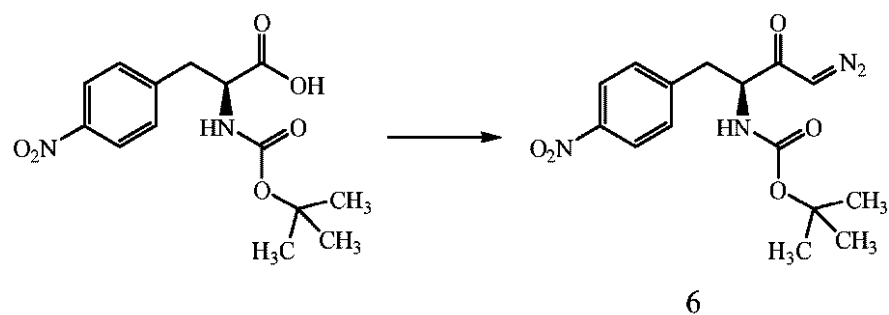
本開示の分類 I の第 2 の態様に包含される化合物を、本明細書の以下のスキーム I I に概説し、実施例 2 に記載した手順によって調製することができる。

【0146】

スキーム I I

【0147】

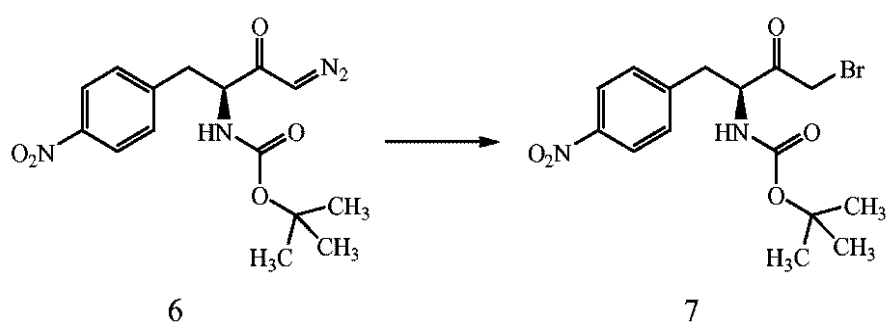
【化 3 9】



試薬および条件：(a) (i) (イソブチル) O C O C l、E t₃ N、T H F；0℃、20分。(i i) C H₃ N₂；室温、3時間。

【 0 1 4 8 】

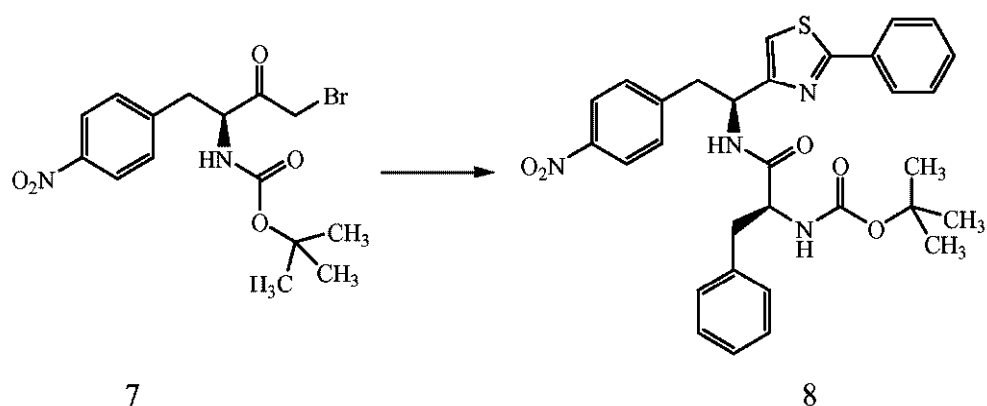
【化 4 0】



試薬および条件：(b) 48% HBr、THF；0℃、1.5時間。

【 0 1 4 9 】

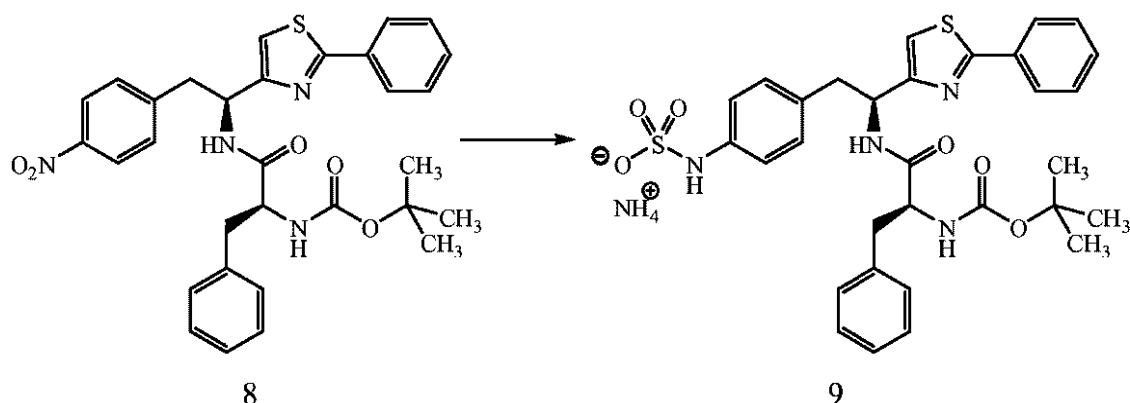
【化 4 1】



試薬および条件：（c）（i）チオベンズアミド、 CH_3CN ；還流、2時間。（ii） Boc-Phc 、 HOBt 、 DIPEA 、 DMF ；室温、18時間。

【 0 1 5 0 】

【化 4 2】



10

試薬および条件：(d) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、12時間。

【0151】

(実施例2)

4-[(S)-2-[(S)-2-(tert-ブチルカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)]フェニルスルファミン酸(9)

20

(S)-[3-ジアゾ-1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(6)の調製：0℃の2-(S)-tert-ブチルカルボニルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-プロピオン酸(1.20g、4.0mmol)のTHF(20mL)溶液に、トリエチルアミン(0.61mL、4.4mmol)を滴下添加し、その後イソブチルクロロホルメート(0.57mL、4.4mmol)を滴下添加する。反応混合物を0℃で20分間攪拌し、濾過する。濾液を、ジアゾメタン(約16mmol)のエーテル溶液で0℃において処理する。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。得られた残渣をEtOAcに溶解し、水およびブラインで逐次的に洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮する。残渣をシリカ(ヘキサン/EtOAc 2:1)で精製して、所望の生成物1.1g(収率82%)をわずかに黄色の固体として得る。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 13.8および6.6, 1H), 3.06 (dd, J = 13.5および6.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

30

【0152】

(S)-tert-ブチル4-プロモ-1-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン-2-イルカルバメート(7)の調製：0℃の(S)-[3-ジアゾ-1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、6(0.350g、1.04mmol)のTHF(5mL)溶液に、48% HBr水溶液(0.14mL、1.25mmol)を滴下添加する。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次いで反応物を0℃において飽和 Na_2CO_3 でクエンチする。混合物をEtOAc(3×25mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、生成物0.400gを得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用する。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (q

40

50

, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0153】

tert-ブチル(S)-1-(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート(8)の調製：チオベンズアミド(0.117g、0.85mmol)および(S)-tert-ブチル4-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン-2-イルカルバメート、7(0.300g、0.77mmol)の CH_3CN (4mL)中混合物を、2時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを添加すると、中間体2-(ニトロフェニル)-(S)-1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)エチルアミンが沈殿し、それを濾過によって臭化水素酸塩として単離する。臭化水素酸塩を、ジイソプロピルエチルアミン(diisopropylethylamine)(0.42mL、2.31mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.118g、0.79mmol)および(S)-(2-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-3-フェニルプロピオン酸(0.212g、0.80mmol)と共にDMF(3mL)に溶解する。混合物を 0°C で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%の NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.395g(収率90%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。LC/MS ESI+ 573(M+1)。

【0154】

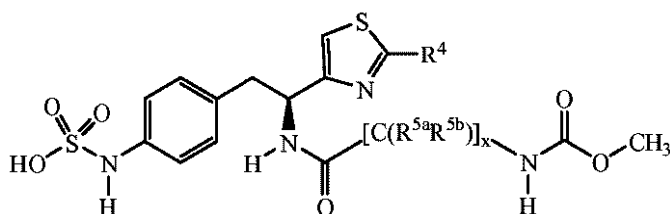
4-{(S)-2-(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニルプロパンアミド-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)}フェニルスルファミン酸(9)の調製：tert-ブチル(S)-1-(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート、8(0.360g)を、MeOH(4mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で12時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(12mL)に溶解し、 SO_3 -ピリジン(0.296g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液(10mL)を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.050gをアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8.20 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.00-7.23 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.28 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.33 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 13.2$ および 8.4 Hz , 1H), 2.82 (dd, $J = 13.2$ および 8.4 Hz , 1H), 1.38 (s, 9H)。

【0155】

本開示の分類IIの第1の態様は、Rが、式

【0156】

【化43】



10

20

30

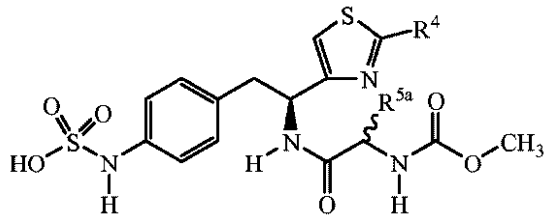
40

50

を有する置換または非置換のチアゾール-4-イル単位である化合物に関し、その一実施形態は、式

【0157】

【化44】



10

を有する阻害剤に関し、R単位はチアゾール-4-イル単位であり、それが置換されている場合には、R⁴単位で置換されている。RおよびR^{5a}単位を、表IVにさらに記載する。

【0158】

【表4】

表IV

20

No.	R	R ^{5a}
D76	チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D77	2-メチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D78	2-エチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D79	2-プロピルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D80	2-イソプロピルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D81	2-シクロプロピルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D82	2-ブチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D83	2-tert-ブチルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D84	2-シクロヘキシルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D85	2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D86	2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D87	2-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D88	2-フェニルチアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D89	2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D90	2-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D91	2-(チオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D92	2-(チオフエン-3-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D93	2-(3-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D94	2-(3-メチルチオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D95	2-(2-メチルチアゾール-4-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D96	2-(フラン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D97	2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D98	2-[(2-メチル)ピリジン-5-イル]チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D99	2-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル
D100	2-(tert-ブチルスルホニルメチル)チアゾール-4-イル	(S)-ベンジル

30

40

50

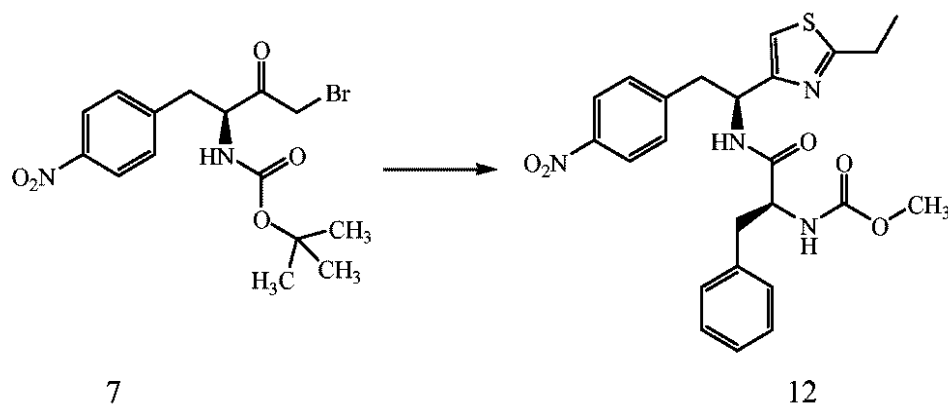
本開示の分類 I I の第 2 の態様に包含される化合物を、本明細書の以下のスキーム I I I に概説し、実施例 3 に記載した手順によって調製することができる。

【0159】

スキーム I I I

【0160】

【化 4 5】



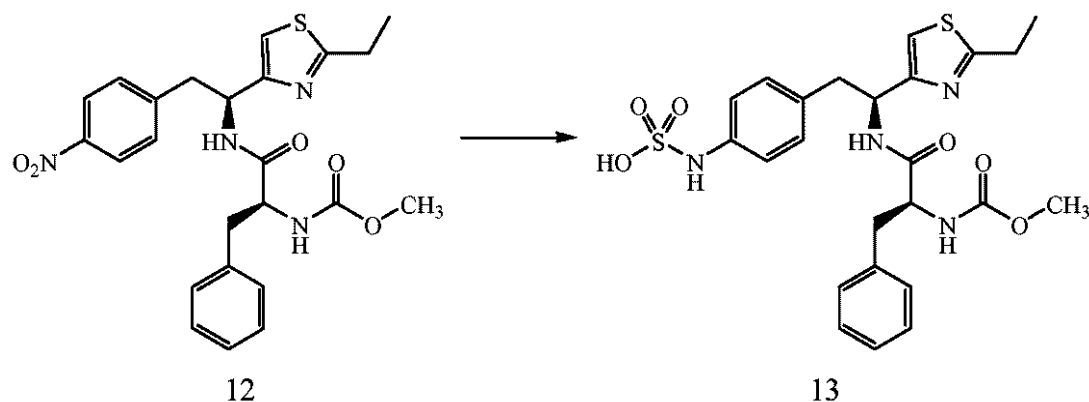
10

20

試薬および条件：(a) (i) プロパンチオアミド、 CH_3CN ；還流、2 時間。(ii) Boc-Phe、HOBt、DIPEA、DMF；室温、18 時間。

【0161】

【化 4 6】



30

試薬および条件：(b) (i) H_2 ：Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、18 時間。

【0162】

(実施例 3)

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル]フェニルスルファミン酸 (13)

メチル (S)-1-[(S)-1-(2-エチルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)-エチル]アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート (12) の調製：プロパンチオアミド (69 mg、0.78 mmol) および (S)-tert-ブチル 4-ブromo-1-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン-2-イルカルバメート、7 (0.300 g、0.77 mmol) の CH_3CN (4 mL)

50

中混合物を、2時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを添加すると、中間体2-(ニトロフェニル)-(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチルアミンが沈殿し、それを濾過によって臭化水素酸塩として単離する。臭化水素酸塩を、ジイソプロピルエチルアミン(0.38 mL、2.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(107 mg、0.71 mmol)および(S)-(2-メトキシカルボニル-アミノ)-3-フェニルプロピオン酸(175 mg、0.78 mmol)と共にDMF(8 mL)に溶解する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%のNaHCO₃水溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.300 g(収率81%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。LC/MS ESI+MS 483(M+1)。

10

【0163】

4-((S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド)-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸アンモニウム塩(13)の調製: tert-ブチル(S)-1-(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート、12(0.300 g)を、MeOH(4 mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10% w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(12 mL)に溶解し、SO₃-ピリジン(223 mg、1.40 mmol)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液(12 mL)を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物25 mgをアンモニウム塩として得る。¹H

20

NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.14-7.24 (m, 6H), 6.97-7.0 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 5.10-5.30 (m, 1H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.5および6.3 Hz, 1H), 2.93-3.07 (m, 5H), 2.81 (dd, J = 13.5および6.3 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

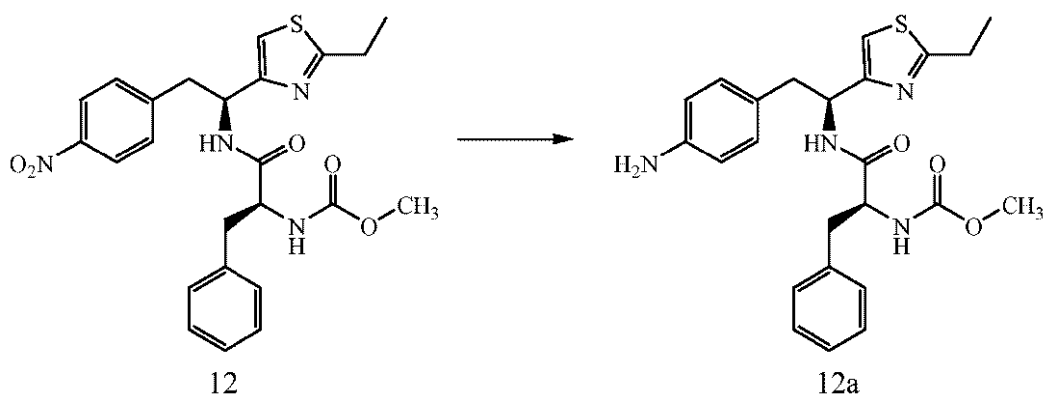
30

【0164】

本開示の過程をもう1度繰り返す際、化合物13ならびに本開示を構成する他の類似体は、本明細書で以下に記載の手順を適合することによって遊離酸として単離することができる。

【0165】

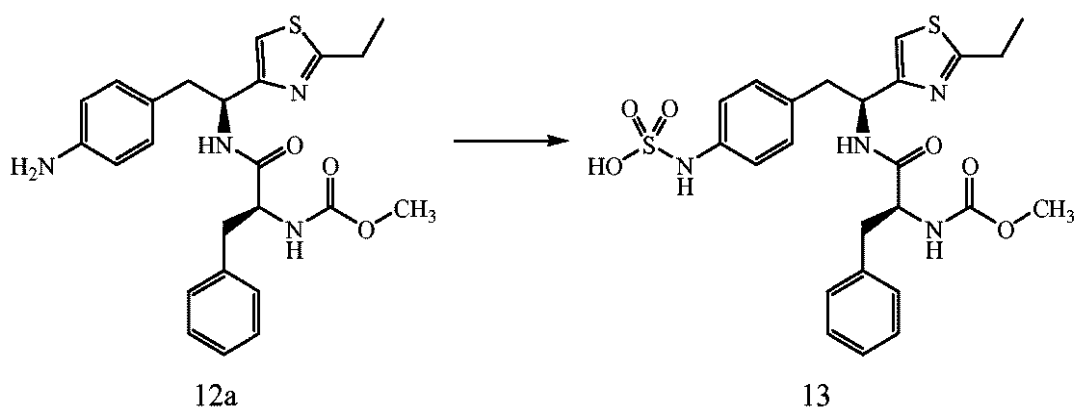
【化47】



40

【0166】

【化48】



10

試薬および条件：（b） SO_3 -ピリジン、 CH_3CN ；加熱、45分。

【0167】

（実施例4）

4-((S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド)-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸 [遊離酸形態] (13)

{1-[2-(S)-(4-(S)-アミノフェニル)-1-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル-カルバモイル]-2-フェニルエチル}-カルバミン酸メチルエステル (12a) の調製：Parr水素化容器に、tert-ブチル(S)-1-(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート、12 (18.05 g、37.4 mmol、1.0当量) および固体としてのPd/C (C上10% Pd、50% 湿潤、Degussa型E101NE/W、2.68 g、15 wt%) を入れる。MeOH (270 mL、15 mL/g) を添加して懸濁液を得る。容器をParr水素化装置上に置く。容器を、 N_2 (3×20 psi) を用いる充填/真空による排出過程にかけて不活性にし、その後 H_2 (3×40 psi) を用いて同じ手順を行う。容器を H_2 で充填し、容器を40 psiで約40時間振とうする。容器から排出し、雰囲気 N_2 (5×20 psi) でパージする。一定分量を濾過し、HPLCによって分析して、完全な変換を確実にする。懸濁液を、セライト紙を介して濾過して触媒を除去し、均一な黄色濾液を、ロータリーエバポレーションさせることによって濃縮して、所望の生成物16.06 g (収率95%) を黄褐色固体として得、それをさらなる精製なしに使用する。

20

30

【0168】

4-((S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニル)-3-フェニルプロパンアミド)-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸 (13) の調製：100 mLのRBFに、本明細書で先に記載のステップで調製した{1-[2-(S)-(4-(S)-アミノフェニル)-1-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル-カルバモイル]-2-フェニルエチル}-カルバミン酸メチルエステル、12a (10.36 g、22.9 mmol、1.0当量) を入れる。アセトニトリル (50 mL、5 mL/g) を添加し、黄色懸濁液を室温で攪拌する。第2の500 mLの3つ口RBFに、 $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ (5.13 g、32.2 mmol、1.4当量) およびアセトニトリル (50 mL、5 mL/g) を入れ、白色懸濁液を室温で攪拌する。{1-[2-(S)-(4-(S)-アミノフェニル)-1-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル-カルバモイル]-2-フェニルエチル}-カルバミン酸メチルエステルを含有する反応溶液が赤色-オレンジ色になるまで、両方の懸濁液を穏やかに加熱する（一般に、この

40

50

例については約 44℃)。この基質含有溶液を、35℃で $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ の攪拌懸濁液に一度に注ぐ。得られた不透明な混合物 (39℃) を激しく攪拌すると同時に、ゆっくり室温に冷却する。45 分間攪拌した後、HPLC によって反応が終了したと決定される。 H_2O (200 mL、20 mL/g) をオレンジ色の懸濁液に添加して、pH 約 2.4 の黄色ーオレンジ色の均一な溶液を得る。濃縮した H_3PO_4 を、12 分かけてゆっくり添加して、pH を約 1.4 に下げる。この pH 調節中に、オフホワイト色の沈殿物が形成し、溶液を室温で 1 時間攪拌する。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを濾液で洗浄する。フィルターケーキをフィルター上で終夜空気乾燥させて、所望の生成物 10.89 g (収率 89%) を黄褐色固体として得る。

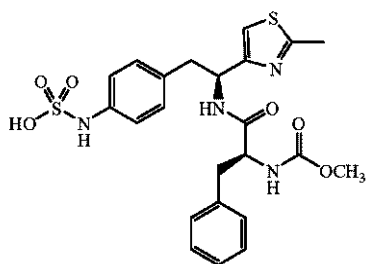
【0169】

10

以下は、本開示の分類 I I の第 2 の態様のさらなる非限定的な例である。

【0170】

【化 49】



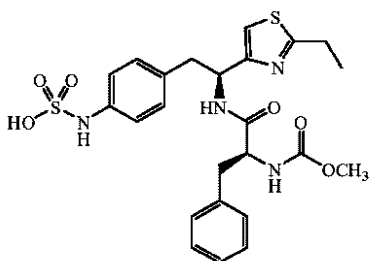
20

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)エチル]フェニルスルファミン酸： ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 5H), 6.97-7.10 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.00-5.24 (m, 1H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.11-3.19 (s, 1H), 2.92-3.04 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 13.5 および 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H)。

30

【0171】

【化 50】



40

4-[(S)-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]エチル]フェニルスルファミン酸： ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.16-7.29 (m, 5H), 7.02-7.12 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.10-5.35 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2

50

【 0 1 7 2 】

CC(C)c1nc(C[C@H](NC(=O)[C@H](Cc2ccccc2)NC(=O)OC)s1Cc3ccc(cc3)NS(=O)(=O)O

10

20

【 0 1 7 3 】

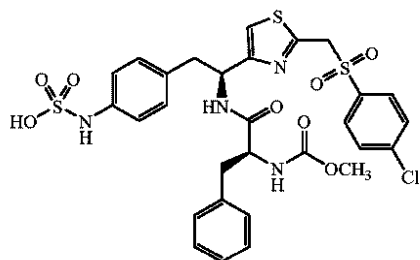
CCOC(=O)NC(Cc1ccccc1)C(=O)N[C@H](Cc2ccc(NS(=O)(=O)O)cc2)c3cc4c(n3)sc(C5CC5)c4

30

40

【 0 1 7 4 】

【化 5 3】

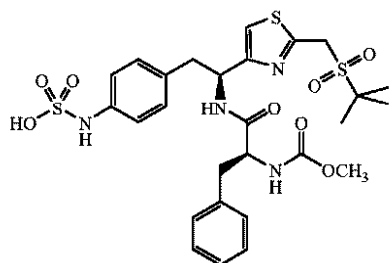


10

4-[(S)-2-{2-[(4-chlorophenylsulfonyl)methyl]thiazol-4-yl}-2-[(S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamide]ethyl]phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.96-7.93 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.83-7.80 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.29-7.27 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.14-7.11 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.97 (s, 1H), 5.31 (t, 1H, $J=6.8$ Hz), 5.22-5.15 (m, 2H), 4.55 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.20-2.96 (m, 4H).

【0175】

【化 5 4】

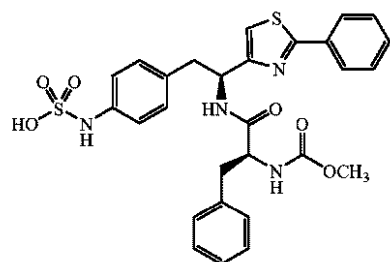


30

4-[(S)-2-{2-(tert-butylsulfonylmethyl)thiazol-4-yl}-2-[(S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamide]ethyl]phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.21-7.10 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.37 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 5.01-4.98 (m, 2H), 4.51 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.34-2.91 (m, 4H), 1.58 (s, 9H).

【0176】

【化 5 5】

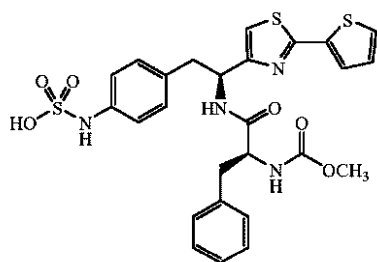


50

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオンアミド]-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.13-7.38 (m, 6H), 6.92-6.95 (m, 4H), 5.11-5.16 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.39-3.40 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 10.5 Hz および 9.9 Hz, 1H).

【0177】

【化56】

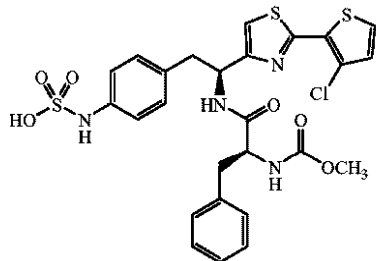


20

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.61-7.56 (m, 2H), 7.25-7.01 (m, 10H), 6.75 (s, 1H), 5.24-5.21 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 4.38 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H).

【0178】

【化57】



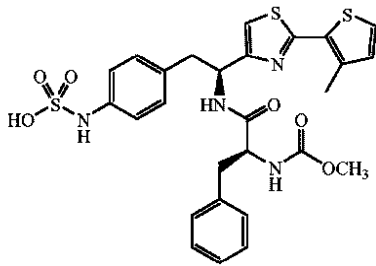
40

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(3-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.78-7.76 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.36-7.14 (m, 10H), 7.03 (s, 1H), 5.39 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 4.54 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.39-2.98 (m, 4H).

50

【0179】

【化58】



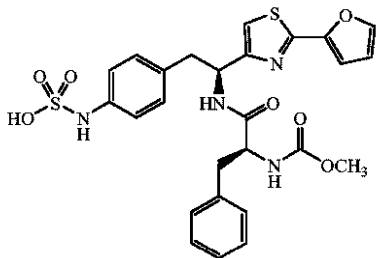
10

4-[(S)-2-[[2-[(3-methylthio-2-yl)thiazol-4-yl]ethyl]phenylsulfonamide]ethyl]phenylsulfonamide: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.38 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.15–6.93 (m, 10H), 6.73 (s, 1H), 5.17 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 4.31 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.57 (s, 3H), 3.18–3.11 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 2H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

20

【0180】

【化59】

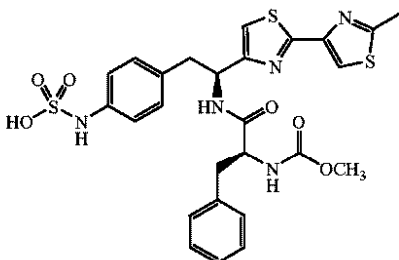


30

4-[[2-[(2-(furan-2-yl)thiazol-4-yl)ethyl]phenylsulfonamide]ethyl]phenylsulfonamide: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.54–7.46 (m, 1H), 7.02–6.79 (m, 10H), 6.55–6.51 (m, 1H), 6.44–6.41 (m, 1H), 5.02–5.00 (q, 1H, $J=6.4$ Hz), 4.16–4.14 (q, 1H, $J=7.1$ Hz), 3.43 (s, 3H), 2.96–2.58 (m, 4H).

【0181】

【化60】



40

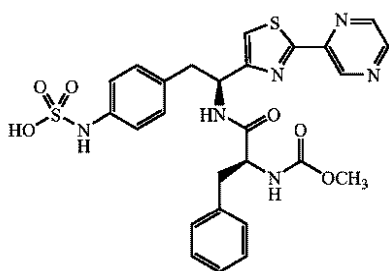
50

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.99-7.21 (m, 8H), 5.18-5.30 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.1および6.6 Hz, 1H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 14.1および6.6 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

10

【0182】

【化61】



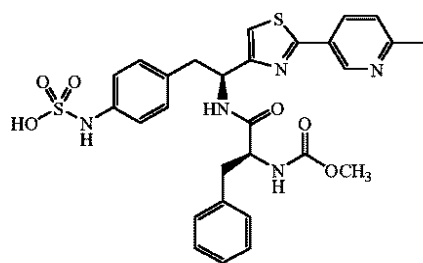
20

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[(2-ピラジシン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 9.34 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00-5.16 (m, 9H), 5.30 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 13.8および6.9 Hz, 1H), 2.98-3.13 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 13.8および6.9 Hz, 1H).

30

【0183】

【化62】



40

4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(6-メチルピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.39-7.36 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.07-6.88 (m, 9H), 6.79 (s, 1H), 5.17 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 4.29 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 3.54 (s, 3H), 3.10-2.73 (

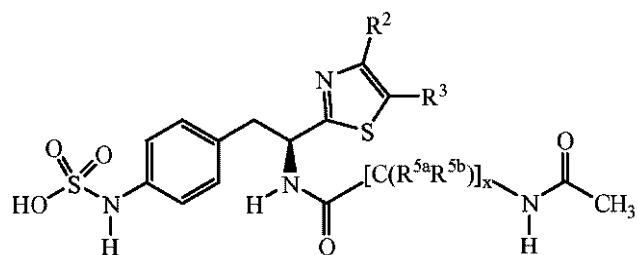
50

m, 4 H), 2.53 (s, 3 H).

本開示の分類 I I I は、R が、式

【0184】

【化63】

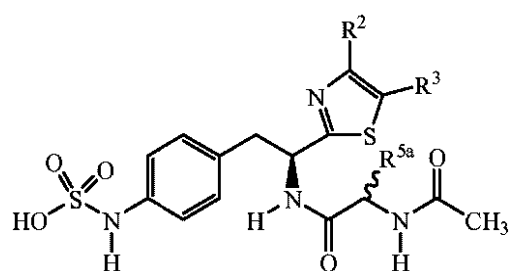


10

を有する置換または非置換のチアゾール-2-イル単位である化合物に関し、その一実施形態は、式

【0185】

【化64】



20

を有する阻害剤に関し、R 単位はチアゾール-2-イル単位であり、それが置換されている場合には、R² および R³ 単位で置換されている。R および R^{5a} 単位を、表 V にさらに記載する。

【0186】

30

【表 5】

表V

No.	R	R ^{5a}
E101	チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E102	4-メチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E103	4-エチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E104	4-プロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E105	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E106	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E107	4-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E108	4-tert-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E109	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E110	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E111	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E112	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E113	4-(メキシメチル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E114	4-(カルボン酸エチルエステル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E115	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E116	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E117	4-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E118	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E119	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E120	4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E121	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E122	4-(チオフェン-3-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E123	4-(5-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E124	5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル
E125	4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル	(S)-ベンジル

10

20

30

本開示の分類 I I I に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム I V に概説し、実施例 5 に記載した手順によって調製することができる。

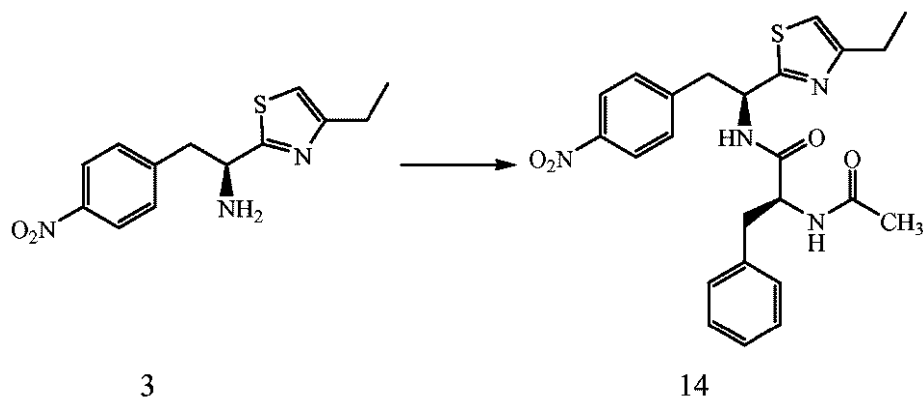
【0187】

40

スキーム I V

【0188】

【化 6 5】

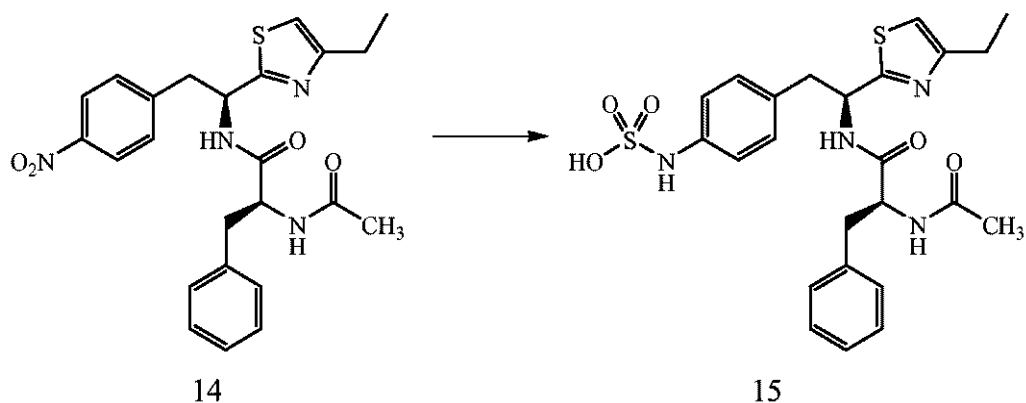


10

試薬および条件：(a) Ac-Phe、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【0189】

【化 6 6】



20

30

試薬および条件：(b) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0190】

(実施例 5)

4-[(S)-2-((S)-2-アセトアミド-3-フェニルプロパンアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル]フェニルスルファミン酸(15)

(S)-2-アセトアミド-N-[(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-フェニルプロパンアミド(14)の調製
 : 1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3(0.343g、0.957mmol)、N-アセチル-L-フェニルアラニン(0.218g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.161g)、ジイソプロピル-エチルアミン(0.26g)のDMF(10mL)溶液に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(0.201g)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%の $NaHCO_3$ 水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.313g(収率70%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。LC/MS ESI+ 467(M+1)。

40

50

【0191】

4-((S)-2-((S)-2-アセトアミド-3-フェニルプロパンアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(15)の調製: (S)-2-アセトアミド-N-[(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-フェニルプロパンアミド、14(0.313g)を、MeOH(4mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で2時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(12mL)に溶解し、SO₃-ピリジン(0.320g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液(30mL)を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.215gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.23-6.98(m, 10H), 5.37(t, 1H), 4.64(t, 1H, J=6.3 Hz), 3.26-2.74(m, 6H), 1.91(s, 3H), 1.29(t, 3H, J=7.5 Hz)。

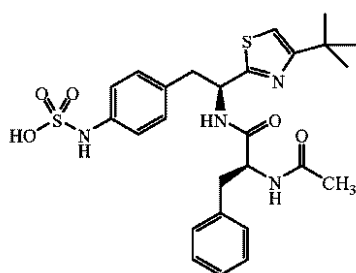
10

【0192】

以下は、本開示の分類IIIに包含される化合物のさらなる非限定的な例である。

【0193】

【化67】



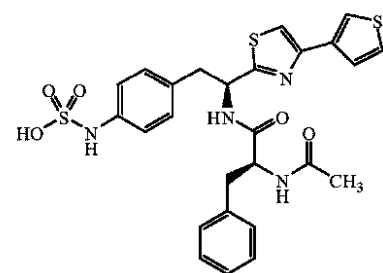
20

4-[(S)-2-((S)-2-アセトアミド-3-フェニルプロパンアミド)-2-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)エチル]フェニルスルファミン酸: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ 7.22-7.17(m, 5H), 7.06(dd, J=14.1, 8.4 Hz, 4H), 6.97(d, J=0.9 Hz, 1H), 5.39(dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 4.65(t, J=7.2 Hz, 1H), 3.33-3.26(m, 1H), 3.13-3.00(m, 3H), 2.80(dd, J=13.5, 8.7 Hz, 1H), 1.91(s, 3H), 1.36(s, 9H)。

30

【0194】

【化68】



40

50

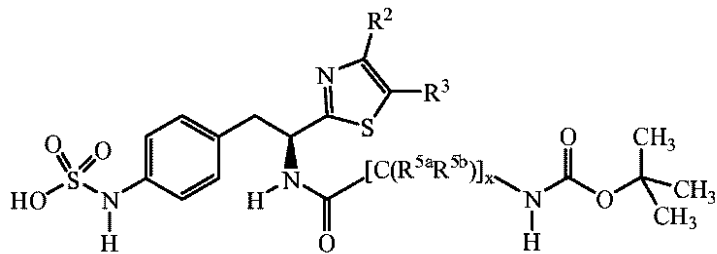
4-[(S)-2-((S)-2-アセトアミド-3-フェニルプロパンアミド)-2-[4-(チオフェン-3-イル)チアゾール-2-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.28-6.93 (m, 11H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.14-3.06 (3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.93 (s, 3H)。

【0195】

本開示の分類IVの第1の態様は、Rが、式

【0196】

【化69】



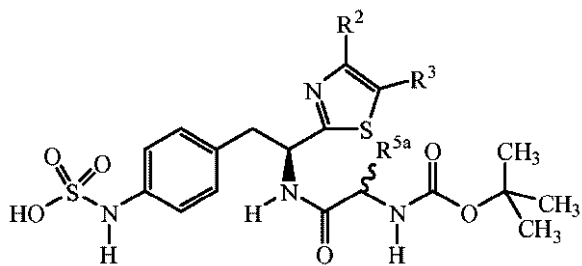
10

20

を有する置換または非置換のチアゾール-2-イル単位である化合物に関し、その一実施形態は、式

【0197】

【化70】



30

を有する阻害剤に関し、R単位およびR^{5a}単位を、表VIにさらに記載する。

【0198】

【表 6】

表VI

No.	R	R ^{5a}
F126	チアゾール-2-イル	水素
F127	4-メチルチアゾール-2-イル	水素
F128	4-エチルチアゾール-2-イル	水素
F129	4-プロピルチアゾール-2-イル	水素
F130	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	水素
F131	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	水素
F132	4-ブチルチアゾール-2-イル	水素
F133	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	水素
F134	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	水素
F135	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	水素
F136	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	水素
F137	4-フェニルチアゾール-2-イル	水素
F138	チアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F139	4-メチルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F140	4-エチルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F141	4-プロピルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F142	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F143	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F144	4-ブチルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F145	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F146	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F147	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F148	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F149	4-フェニルチアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル
F150	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	(S)-イソプロピル

10

20

30

本開示の分類 I V に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム V に概説し、実施例 6 に記載した手順によって調製することができる。

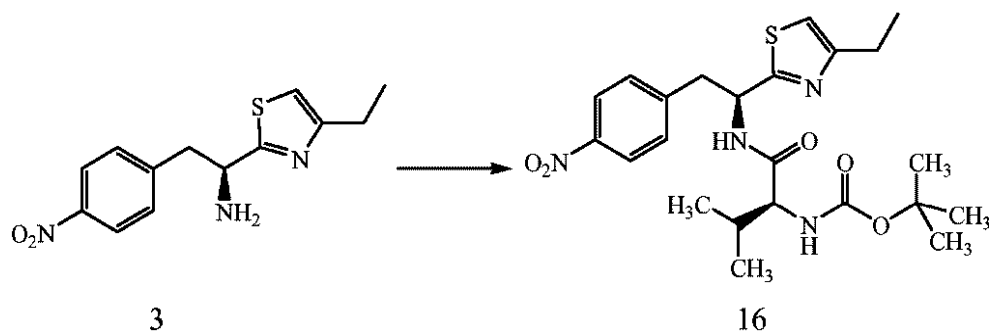
【0199】

スキーム V

【0200】

【化 7 1】

40

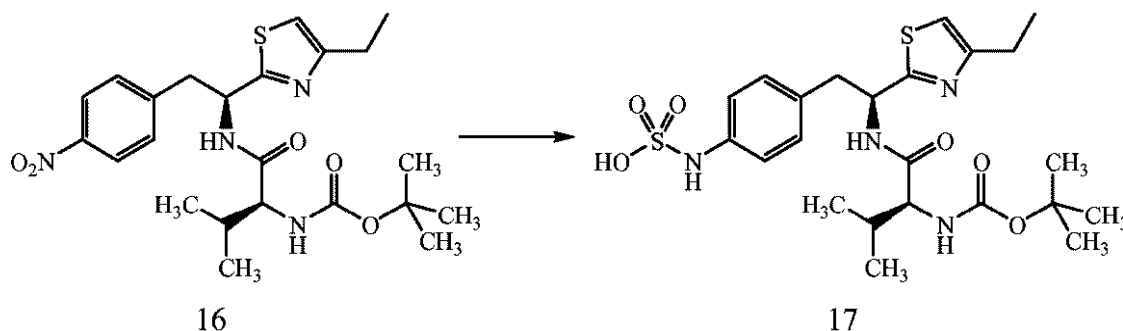


50

試薬および条件：(a) Boc-Val; EDCI、HOBt、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【0201】

【化72】



10

試薬および条件：(b) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 、室温、2時間。

【0202】

(実施例6)

4-[(S)-2-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタンアミド]-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル]フェニルスルファミン酸(17)

tert-ブチル(S)-1-[(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(16)の調製：1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3(0.200g、0.558mmol)、(S)-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル酪酸(0.133g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.094g)のDMF(5mL)溶液に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(0.118g)を添加し、その後ジイソプロピルアミン(0.151g)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%の $NaHCO_3$ 水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.219g(収率82%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。LC/MS ESI+ 477(M+1)。

30

【0203】

4-[(S)-2-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタンアミド]-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル]フェニルスルファミン酸(17)の調製：tert-ブチル(S)-1-[(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート、16(0.219g)を、MeOH(4mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で2時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(5mL)に溶解し、 SO_3 -ピリジン(0.146g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液(30mL)を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.148gをアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR (CD_3OD)：

40

δ 7.08 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.28-2.77 (m, 4H), 1.

50

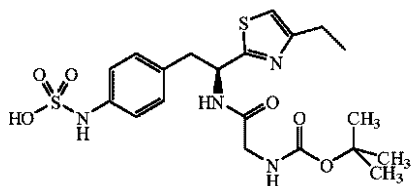
9.4 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (s, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.83 (s, 6H)。

【0204】

以下は、本開示の分類 I V の第 2 の態様のさらなる非限定的な例である。

【0205】

【化 7 3】

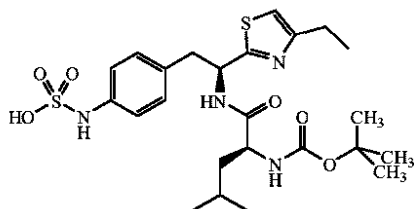


10

(S)-4-{2-[2-(tert-butylcarbamoyl)acetamido]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.09–6.91 (m, 5H), 5.30 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.60–2.64 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)。

【0206】

【化 7 4】

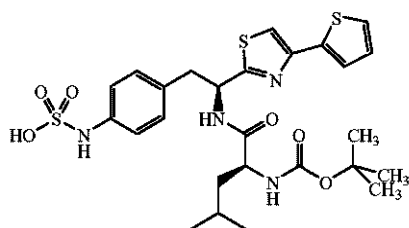


20

4-{(S)-2-[2-(tert-butylcarbamoyl)amino]-4-methylpentan-2-yl]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.19–7.00 (m, 4H), 5.50–5.40 (m, 1H), 4.13–4.06 (m, 1H), 3.32 (1H, ABX of A, $J = 7.5$, 18 Hz), 3.12 (1H, ABX of B, $J = 8.1$, 13.8 Hz), 2.79 (q, 2H, $J = 7.8$, 14.7 Hz), 1.70–1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, 3H, $J = 2.7$ Hz), 0.92 (q, 6H, $J = 6$, 10.8 Hz)。

【0207】

【化 7 5】



30

40

4-{(S)-2-[2-(tert-butylcarbamoyl)amino]-4-methylpentan-2-yl]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.19–7.00 (m, 4H), 5.50–5.40 (m, 1H), 4.13–4.06 (m, 1H), 3.32 (1H, ABX of A, $J = 7.5$, 18 Hz), 3.12 (1H, ABX of B, $J = 8.1$, 13.8 Hz), 2.79 (q, 2H, $J = 7.8$, 14.7 Hz), 1.70–1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, 3H, $J = 2.7$ Hz), 0.92 (q, 6H, $J = 6$, 10.8 Hz)。

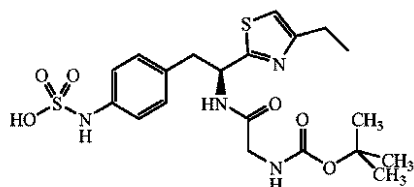
50

ルペンタンアミド] - 2 - [2 - (チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, J = 0.6 Hz), 7.09-6.98 (m, 6H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 10H), 0.95-0.89 (m, 6H) .

【0208】

【化76】

10



(S)-4-{2-[2-(tert-butoxycarbonyl)acetamide]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.09-6.91 (m, 5H), 5.30 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.60-2.64 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, 3H, J = 7.5 Hz) .

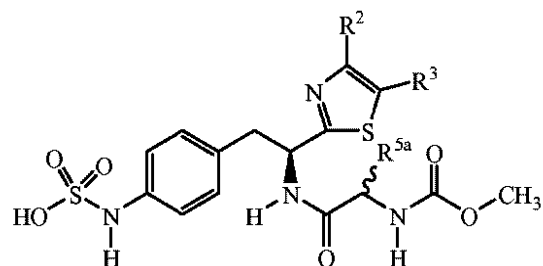
20

【0209】

分類IVのさらなる実施形態は、式

【0210】

【化77】



30

を有する阻害剤に関し、R単位およびR^{5a}単位を、表VIIにさらに記載する。

【0211】

【表 7】

表VII

No.	R	R ^{5a}
G151	チアゾール-2-イル	水素
G152	4-メチルチアゾール-2-イル	水素
G153	4-エチルチアゾール-2-イル	水素
G154	4-プロピルチアゾール-2-イル	水素
G155	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	水素
G156	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	水素
G157	4-ブチルチアゾール-2-イル	水素
G158	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	水素
G159	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	水素
G160	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	水素
G161	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	水素
G162	4-フェニルチアゾール-2-イル	水素
G163	チアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G164	4-メチルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G165	4-エチルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G166	4-プロピルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G167	4-イソプロピルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G168	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G169	4-ブチルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G170	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G171	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G172	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G173	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G174	4-フェニルチアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル
G175	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	(<i>S</i>)-イソプロピル

10

20

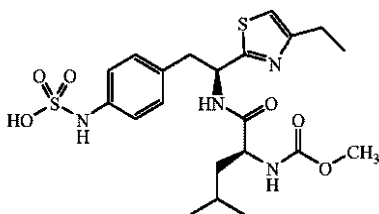
30

分類 I V のこの実施形態に包含される化合物は、スキーム V に概説し、実施例 6 に記載した手順に従って、B o c-保護試薬を対応するメチルカルバメートに置き換えることによって生成することができる。以下は、この実施形態の非限定的な例である。

【0 2 1 2】

40

【化 7 8】



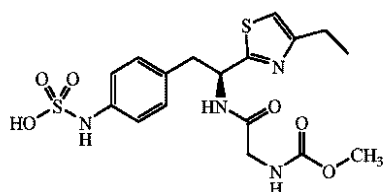
50

4-[(S)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニル)-4-メチルペンタン-アミド]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.12-7.03 (m, 5H), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.40 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 4.16 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.81 (q, 2H, J = 3.9, 11.2 Hz), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 4.5 Hz), 0.96-0.90 (m, 6H).

10

【0213】

【化79】

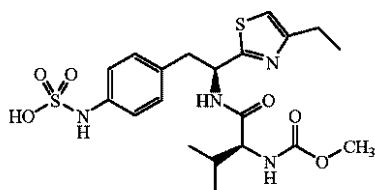


20

(S)-4-[(S)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニル)アセトアミド]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.12-7.07 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.42 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 3.83-3.68 (q, 2H, J = 11.4 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.04 (m, 2H), 2.83-2.76 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

【0214】

【化80】



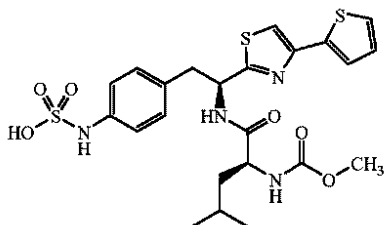
30

4-[(S)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニル)-3-メチルブタンアミド]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.56 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.09 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.90 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.30 (1H, ABXのA, 溶媒により不明瞭), 3.08 (1H, ABXのB, J = 9.9, 9 Hz), 2.79 (q, 2H, J = 11.1, 7.2 Hz), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79-0.75 (m, 1H).

40

【0215】

【化 8 1】



10

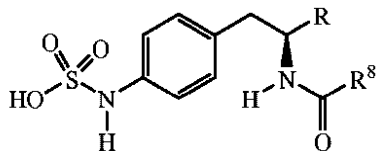
4-[(S)-2-{(S)-2-(メトキシカルボニル)-4-メチルペンタンアミド
]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}フェニルスル
 ファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.22 (d, 1H, J =
 9 Hz), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.15 (t, 1H, J =
 0.6 Hz), 7.10-6.97 (m, 4H), 5.30-5.20 (m
 , 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.67 (s, 2H),
 3.22 (1H, ABXのA, J = 6.9, 13.5 Hz), 3.11
 (1H, ABXのB, J = 7.8, 13.6 Hz), 1.65-1.58
 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 0.95-0.88 (m
 , 6H).

20

本開示の分類 V I は、式

【0 2 1 6】

【化 8 2】



30

を有する化合物に関し、Rは、置換または非置換のチオフェン-2-イルまたはチオフェ
 ン-4-イル単位であり、R²の非限定的な例を、表 V I I I にさらに記載する。

【0 2 1 7】

【表 8 - 1】

表VIII

No.	R	R ⁸
H176	チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H177	4-メチルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H178	4-エチルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H179	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H180	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H181	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H182	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H183	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H184	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H185	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H186	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H187	4-フェニルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H188	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H189	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H190	4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H191	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	-OC(CH ₃) ₃
H192	チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H193	4-メチルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H194	4-エチルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H195	4-シクロプロピルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H196	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H197	4-シクロヘキシルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H198	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H199	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H200	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H201	4, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H202	4-メチル-5-エチルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H203	4-フェニルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H204	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H205	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H206	4-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H207	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル	-OC(CH ₃) ₃
H208	チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H209	4-メチルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H210	4-エチルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H211	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	-OCH ₃

【表 8 - 2】

No.	R	R ⁸
H212	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H213	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H214	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H215	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H216	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H217	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H218	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H219	4-フェニルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H220	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H221	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H222	4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル	-OCH ₃
H223	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	-OCH ₃
H224	チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H225	4-メチルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H226	4-エチルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H227	4-シクロプロピルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H228	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H229	4-シクロヘキシルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H230	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H231	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H232	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H233	4, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H234	4-メチル-5-エチルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H235	4-フェニルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H236	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H237	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H238	4-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル	-OCH ₃
H239	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル	-OCH ₃
H240	チアゾール-2-イル	-CH ₃
H241	4-メチルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H242	4-エチルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H243	4-シクロプロピルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H244	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H245	4-シクロヘキシルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H246	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-2-イル	-CH ₃
H247	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-2-イル	-CH ₃
H248	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-2-イル	-CH ₃

10

20

30

【 0 2 1 9 】

【表 8 - 3】

No.	R	R ⁸
	イル	
H249	4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H250	4-メチル-5-エチルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H251	4-フェニルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H252	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル	-CH ₃
H253	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-2-イル	-CH ₃
H254	4-メチル-5-フェニルチアゾール-2-イル	-CH ₃
H255	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル	-CH ₃
H256	チアゾール-4-イル	-CH ₃
H257	4-メチルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H258	4-エチルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H259	4-シクロプロピルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H260	4- <i>tert</i> -ブチルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H261	4-シクロヘキシルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H262	4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チアゾール-4-イル	-CH ₃
H263	4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チアゾール-4-イル	-CH ₃
H264	4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)チアゾール-4-イル	-CH ₃
H265	4, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H266	4-メチル-5-エチルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H267	4-フェニルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H268	4-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル	-CH ₃
H269	4-(3, 4-ジメチルフェニル)チアゾール-4-イル	-CH ₃
H270	4-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル	-CH ₃
H271	4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル	-CH ₃

10

20

30

本開示の分類 I V に包含される化合物は、本明細書の以下の V I に概説し、実施例 7 に記載した手順によって調製することができる。

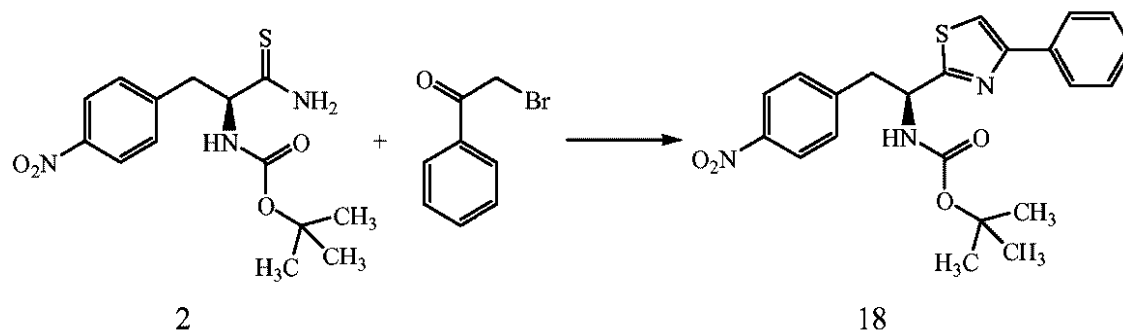
【0220】

スキーム V I

【0221】

40

【化 8 3】

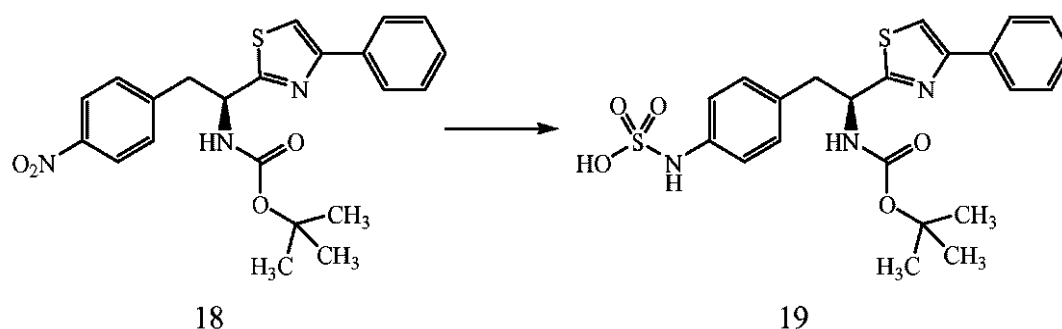


10

試薬および条件：(a) (i) CH_3CN ；還流、1.5時間。(ii) Boc_2O 、ピリジン、 CH_2Cl_2 ；室温、2時間。

【0222】

【化 8 4】



20

試薬および条件：(b) (i) H_2 ； Pd/C 、 MeOH ；還流。(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、12時間。

30

【0223】

(実施例 7)

[1-(S)-(フェニルチアゾール-2-イル)-2-(4-スルホアミノフェニル)エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(19)

[2-(4-ニトロフェニル)-1-(S)-(4-フェニルチアゾール-2-イル)エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(18)の調製：[2-(4-ニトロフェニル)-1-(S)-チオカルバモイルエチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、2(0.343g、1.05mmol)、2-プロモアセトフェノン(0.231g、1.15mmol)の CH_3CN (5mL)中混合物を、1.5時間還流する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、次いでピリジン(0.24mL、3.0mmol)および Boc_2O (0.24mL、1.1mmol)を添加する。反応物を2時間攪拌し、ジエチルエーテルを溶液に添加し、形成した沈殿物を濾過によって除去する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して残渣を得、それをシリカで精製して、所望の生成物0.176g(39%)を得る。ESI+MS 426(M+1)。

40

【0224】

[1-(S)-(フェニルチアゾール-2-イル)-2-(4-スルホアミノフェニル)エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(19)の調製：[2-(4-ニトロフェニル)-1-(S)-(4-フェニルチアゾール-2-イル)エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、18(0.176g、0.41mmol)を、 MeOH

50

(4 mL) に溶解する。触媒量の Pd/C (10% w/w) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 12 時間攪拌する。反応混合物をセライト (商標) ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、SO₃-ピリジン (0.195 g、1.23 mmol) で処理する。反応物を室温で 5 分間攪拌し、その後 NH₄OH の 7% 溶液 (10 mL) を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 0.080 g をアンモニウム塩として得る。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46–7.42 (m, 3H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 3H), 5.13–5.18 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 4.5 および 15.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 9.6 および 14.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

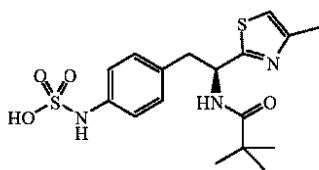
10

【0225】

以下は、本開示の分類 I V のさらなる非限定的な例である。

【0226】

【化 85】



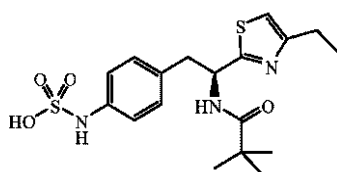
20

(S)-4-(2-(4-ethylthiazol-2-yl)-2-pivalamidethyl)phenylsulfamic acid: ¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (s, 4H), 7.20 (s, 1H), 5.61–5.56 (m, 1H), 3.57–3.22 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

【0227】

30

【化 86】

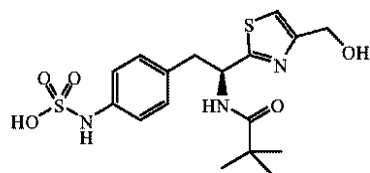


(S)-4-(2-(4-ethylthiazol-2-yl)-2-pivalamidethyl)phenylsulfamic acid: ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12–7.14 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.38–5.46 (m, 1H), 3.3–3.4 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 10.2 および 13.8 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H)。

40

【0228】

【化 8 7】

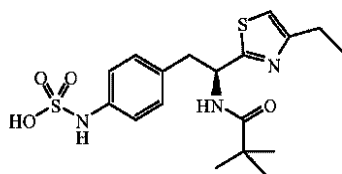


(S) - 4 - (2 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - ピバルアミドエチル) フェニルスルファミン酸 : 10

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.30 (dd, J = 4.8 および 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 10.5 および 13.5 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).

【0229】

【化 8 8】

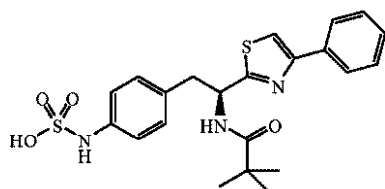


20

(S) - 4 - (2 - (4 - (エトキシカルボニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - ピバルアミドエチル) フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 5.41-5.49 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 5.1 および 13.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 5.7 および 9.9 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H). 30

【0230】

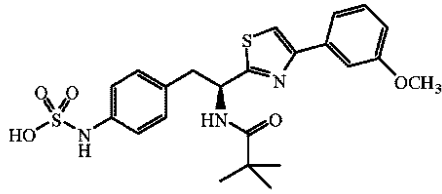
【化 8 9】



40

(S) - 4 - (2 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) - 2 - ピバルアミドエチル) フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.94-8.01 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.32-7.47 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 5.48-5.55 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 5.1 および 14.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 10. 50

2 および 14.1 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H).
 【0231】
 【化90】



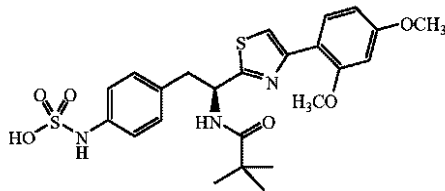
10

4-((S)-2-(4-(3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)-2-pivalamidethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.96-7.93 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.14 (s, 4H), 6.92-6.90 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 5.50 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.13 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

20

【0232】

【化91】



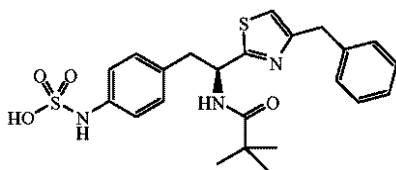
30

4-((S)-2-(4-(2,4-dimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)-2-pivalamidethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.11-8.09 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.96-7.93 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.74 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 4H), 6.67-6.64 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.55-5.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.13 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

【0233】

【化92】

40



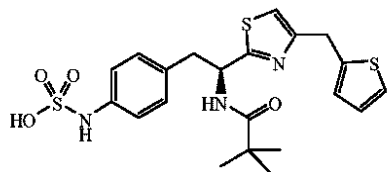
(S)-4-(2-(4-benzylthiazol-2-yl)-2-pivalamidethyl)phenylsulfamic acid:

50

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$),
 7.38–7.20 (m, 4H), 7.11–7.02 (m, 1H),
 7.00 (s, 1H), 5.42–5.37 (m, 1H), 4.13 (s,
 2H), 3.13–3.08 (m, 2H), 1.13 (s, 9H).

【0234】

【化93】

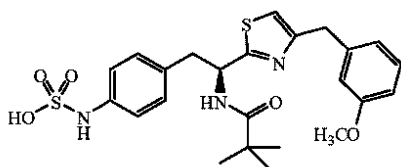


10

(S)-4-(2-(4-(2-(4-(thiophen-2-ylmethyl)thiazol-2-yl)ethyl)phenyl)sulfamoyl)phenyl)-2-pivalamide ethyl ester: ^1H NMR (CD_3OD) δ
 7.88–7.85 (d, 1H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.
 10–7.01 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.45–5.38
 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.13–3.05 (m, 2H)
), 1.13 (2, 9H).

【0235】

【化94】

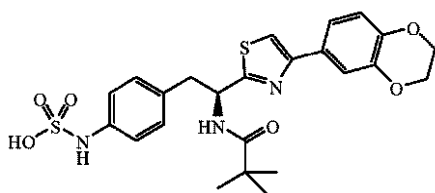


20

(S)-4-(2-(4-(2-(4-(3-methoxybenzyl)thiazol-2-yl)ethyl)phenyl)sulfamoyl)phenyl)-2-pivalamide ethyl ester: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.8
 5 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.25–7.20 (m, 1H),
 7.11–7.02 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.90–6.
 79 (m, 2H), 5.45–5.40 (m, 1H), 4.09 (s,
 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12–3.08 (m, 2H), 1
 .10 (s, 9H).

【0236】

【化95】



40

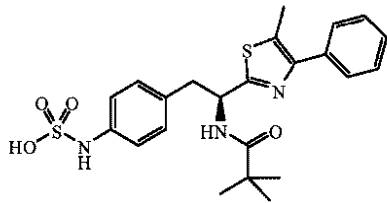
4-((S)-2-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)thiazol-2-yl)-2-pivalamide ethyl ester)-phenylsulfamoyl acid: ^1H (CD_3OD): δ 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H),
 7.42–7.40 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.19–7.1
 5 (m, 4H), 6.91–6.88 (d, 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$),

50

5. 51-5. 46 (m, 1H), 4. 30 (s, 4H), 3. 51-3. 12 (m, 2H), 1. 16 (s, 9H).

【0237】

【化96】

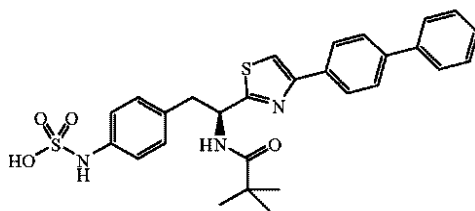


10

(S)-4-(2-(5-methyl-4-phenylthiazol-2-yl)-2-pivalamidophenyl)sulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7. 63-7. 60 (d, 2H, $J=7.1$ Hz), 7. 49-7. 35 (m, 3H), 7. 14 (s, 4H), 5. 43-5. 38 (m, 1H), 3. 42-3. 09 (m, 2H), 2. 49 (s, 3H), 1. 14 (s, 9H).

【0238】

【化97】



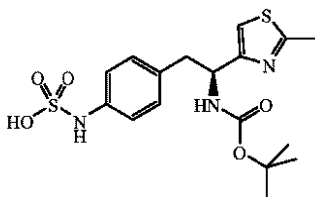
20

(S)-4-(2-(4-(biphen-4-yl)thiazol-2-yl)-2-pivalamidophenyl)sulfamic acid: 30

^1H NMR (CD_3OD): δ 8. 04-8. 01 (m, 2H), 7. 72-7. 66 (m, 5H), 7. 48-7. 35 (m, 3H), 7. 15 (s, 4H), 5. 50 (t, 1H, $J=5.0$ Hz), 3. 57-3. 15 (d, 2H), 1. 16 (s, 9H).

【0239】

【化98】



40

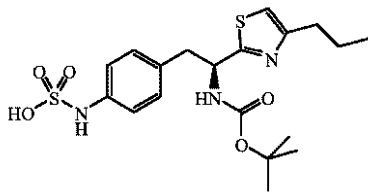
(S)-4-(2-tert-butoxycarbonyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-phenyl)sulfamic acid

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6. 99-7. 002 (m, 4H), 6. 82 (s, 1H), 2. 26 (dd, $J=13.8$ および7. 2 Hz, 1H), 2. 76 (dd, $J=13.8$ および7. 2 Hz, 1H), 50

1 H), 2.48 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

【0240】

【化99】

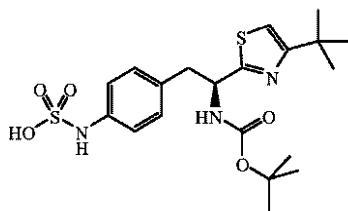


10

(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonyl)-2-(4-propylthiazol-2-yl)ethyl)-phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.18–7.02 (m, 5H), 5.06–5.03 (m, 1H), 3.26 (dd, $J=13.8$, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=13.8$, 9.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=15.0$, 7.2 Hz, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 7H), 1.33 (bs, 2H), 0.988 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【0241】

【化100】

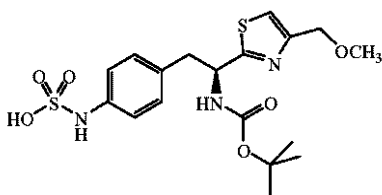


30

(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonyl)-2-(4-tert-butylthiazol-2-yl)ethyl)-phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.12 (s, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.11–5.06 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.42 (s, 8H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (s, 1H).

【0242】

【化101】



40

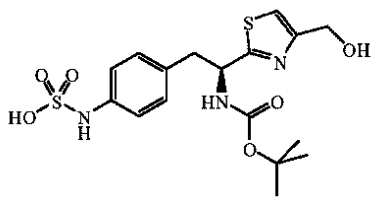
(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-(methoxymethyl)thiazol-2-yl)ethyl)-phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.36 (s, 1H), 7.14–7.05 (m, 4H), 5.06 (dd, $J=9.0$, 5.1 Hz, 1H),

50

4.55 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.97 (dd, $J=13.8$, 9.9 Hz, 1H), 1.47-1.31 (m, 9H).

【0243】

【化102】



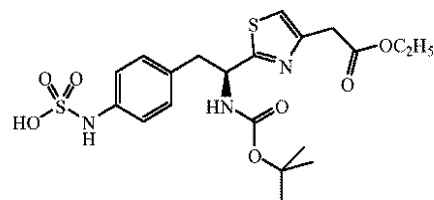
10

(S)-4-(2-tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-(2-hydroxydimethylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.22-7.25 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 4H), 5.00-5.09 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.87 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.98 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

20

【0244】

【化103】

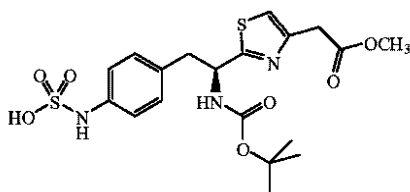


30

(S)-4-(2-tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-(2-ethoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.29 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 4H), 5.04-5.09 (m, 1H), 4.20 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (dd, $J=4.8$ および 14.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=9.6$ Hz および 13.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【0245】

【化104】



40

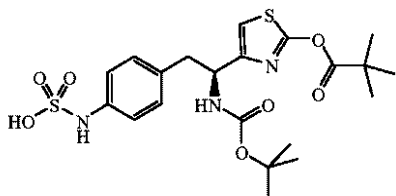
(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-(2-methoxycarbonylmethylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H

50

NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.31 (s, 1H), 7.01–7.16 (m, 4H), 5.04–5.09 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 5.1および13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 9.3および13.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

【0246】

【化105】



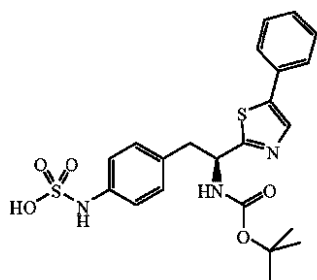
10

(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(2-(p-toluenesulfonyl)thiazol-4-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.95 (s, 4H), 6.63 (s, 1H), 2.94 (dd, J = 13.5および4.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.5および4.8 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.13 (s, 9H).

20

【0247】

【化106】



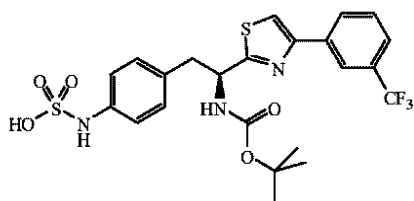
30

(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(5-phenylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46–7.35 (m, 4H), 7.14 (s, 4H), 5.09 (bs, 1H), 3.07–2.99 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

40

【0248】

【化107】



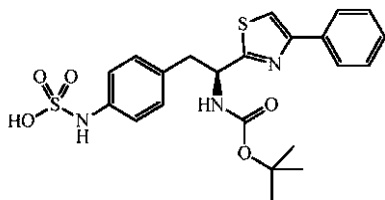
50

4-((S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-2-yl)ethyl)-phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.05 (dd, $J=14.1$, 9.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

【0249】

【化108】

10

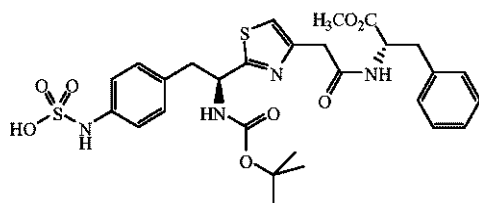


(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-phenylthiazol-2-yl)ethyl)-phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.14 (s, 4H), 5.09 (bs, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0250】

【化109】

20



30

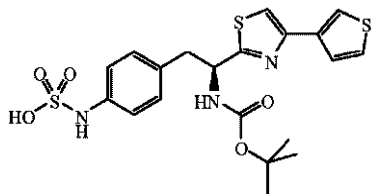
(S, S)-2-(2-{2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]thiazol-4-yl}acetamide)-3-phenylpropionic acid methyl ester: ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 6.85-6.94 (m, 9H), 6.64 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

40

(S)-[1-{1-oxo-4-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-1H-1 λ^4 -thiazol-2-yl}-2-(4-sulfamoylphenyl)-ethyl]-carbamate tert-butyl ester: ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.22-7.75 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 5H), 5.25 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 4H),

50

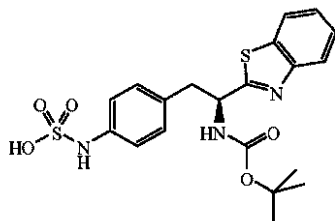
2.84-2.90 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).
 【0251】
 【化110】



10

4-((S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-(thiophen-3-yl)thiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.84 (dd, $J=3.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=4.8$, 3.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 5.15-5.10 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.01 (dd, $J=14.1$, 9.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 8H), 1.32 (s, 1H).
 【0252】
 【化111】

20



30

(S)-4-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.02 (s, 4H), 5.10-5.05 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).
 (S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.99-7.002 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 2.26 (dd, $J=13.8$ および7.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=13.8$ および7.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.17 (s, 9H).

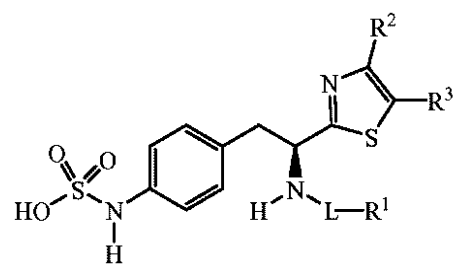
40

【0253】

本開示の分類Vの第1の態様は、式

【0254】

【化 1 1 2】



10

を有する 2-（チアゾール-2-イル）化合物に関し、R¹、R²、R³ および L を、本明細書の以下の表 I X でさらに定義する。

【0 2 5 5】

【表 9 - 1】

表IX

No.	L	R ¹	R ²	R ³
I272	-C(O)CH ₂ -	フェニル	-CH ₃	-H
I273	-C(O)CH ₂ -	2-フルオロフェニル	-CH ₃	-H
I274	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	-CH ₃	-H
I275	-C(O)CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₃	-H
I276	-C(O)CH ₂ -	2, 3-ジフルオロフェニル	-CH ₃	-H
I277	-C(O)CH ₂ -	3, 4-ジフルオロフェニル	-CH ₃	-H
I278	-C(O)CH ₂ -	3, 5-ジフルオロフェニル	-CH ₃	-H
I279	-C(O)CH ₂ -	2-クロロフェニル	-CH ₃	-H
I280	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	-CH ₃	-H
I281	-C(O)CH ₂ -	4-クロロフェニル	-CH ₃	-H
I282	-C(O)CH ₂ -	2, 3-ジクロロフェニル	-CH ₃	-H
I283	-C(O)CH ₂ -	3, 4-ジクロロフェニル	-CH ₃	-H
I284	-C(O)CH ₂ -	3, 5-ジクロロフェニル	-CH ₃	-H
I285	-C(O)CH ₂ -	2-ヒドロキシフェニル	-CH ₃	-H
I286	-C(O)CH ₂ -	3-ヒドロキシフェニル	-CH ₃	-H
I287	-C(O)CH ₂ -	4-ヒドロキシフェニル	-CH ₃	-H
I288	-C(O)CH ₂ -	2-メトキシフェニル	-CH ₃	-H
I289	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	-CH ₃	-H
I290	-C(O)CH ₂ -	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-H
I291	-C(O)CH ₂ -	2, 3-ジメトキシフェニル	-CH ₃	-H
I292	-C(O)CH ₂ -	3, 4-ジメトキシフェニル	-CH ₃	-H
I293	-C(O)CH ₂ -	3, 5-ジメトキシフェニル	-CH ₃	-H
I294	-C(O)CH ₂ -	フェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I295	-C(O)CH ₂ -	2-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I296	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I297	-C(O)CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I298	-C(O)CH ₂ -	2, 3-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I299	-C(O)CH ₂ -	3, 4-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I300	-C(O)CH ₂ -	3, 5-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I301	-C(O)CH ₂ -	2-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I302	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I303	-C(O)CH ₂ -	4-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I304	-C(O)CH ₂ -	2, 3-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I305	-C(O)CH ₂ -	3, 4-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I306	-C(O)CH ₂ -	3, 5-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I307	-C(O)CH ₂ -	2-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I308	-C(O)CH ₂ -	3-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I309	-C(O)CH ₂ -	4-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I310	-C(O)CH ₂ -	2-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I311	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
I312	-C(O)CH ₂ -	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H

10

20

30

40

【表 9 - 2】

No.	L	R ¹	R ²	R ³
I313	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2, 3-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I314	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3, 4-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I315	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3, 5-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I316	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	フェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I317	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I318	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I319	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I320	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2, 3-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I321	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 4-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I322	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 5-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I323	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-クロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I324	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-クロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I325	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-クロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I326	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2, 3-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I327	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 4-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I328	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 5-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I329	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I330	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I331	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I332	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-メトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I333	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I334	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-メトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I335	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2, 3-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I336	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 4-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I337	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 5-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$

【 0 2 5 7 】

10

20

30

【表 9 - 3】

No.	L	R ¹	R ²	R ³
I338	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	フェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I339	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-フルオロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I340	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I341	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-フルオロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I342	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2, 3-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I343	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 4-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I344	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 5-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I345	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-クロロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I346	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-クロロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I347	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-クロロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I348	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2, 3-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I349	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 4-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I350	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 5-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I351	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I352	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I353	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I354	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-メトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I355	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I356	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-メトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I357	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2, 3-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I358	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 4-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
I359	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3, 5-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$

10

20

30

40

50

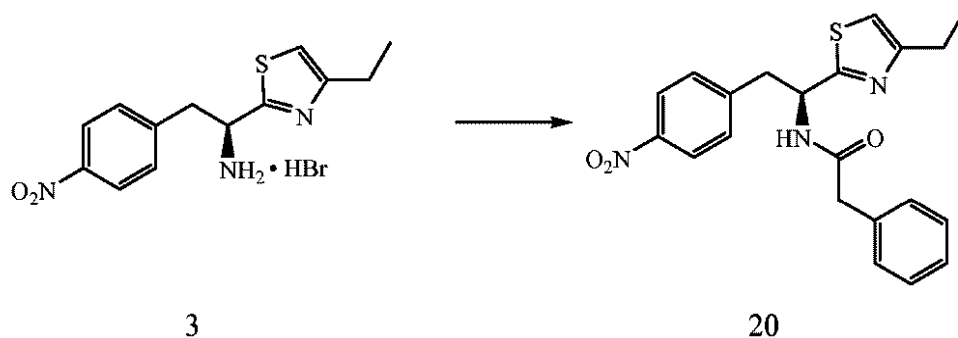
本開示の分類 V の第 1 の態様に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム V I I に概説し、実施例 8 に記載した手順によって調製することができる。

【0258】

スキーム V I I

【0259】

【化113】



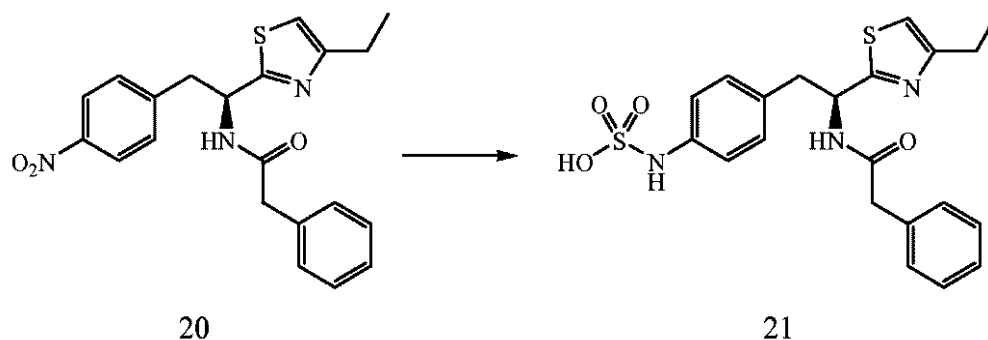
10

試薬および条件：(a) $C_6H_4CO_2H$ 、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；
室温、18時間。

20

【0260】

【化114】



30

試薬および条件：(b) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、
 NH_4OH 、室温、18時間。

【0261】

(実施例 8)

{4-[2-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-フェニルアセチルアミド)エチル]フェニル}スルファミン酸(21)

N-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセトアミド(20)の調製：1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3(0.393 g、1.1 mmol)、フェニル酢酸(0.190 g、1.4 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.094 g、0.70 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(0.268 g、1.4 mmol)を添加し、その後トリエチルアミン(0.60 mL、4.2 mmol)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%の $NaHCO_3$ 水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.260 g(収率60

40

50

%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。ESI+MS 396 (M+1)。

【0262】

{4-[2-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-フェニルアセチルアミド)エチル]-フェニル}スルファミン酸(21)の調製：N-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセトアミド、20(0.260g)を、MeOH(4mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(12mL)に溶解し、SO₃-ピリジン(0.177g、1.23)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液(10mL)を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.136gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 6H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.28 (1H, ABXのA, 溶媒により不明瞭), 3.03 (1H, ABXのB, J = 14.1, 9.6 Hz), 2.80 (q, 2H, J = 10.5, 7.8 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 4.6 Hz)。

10

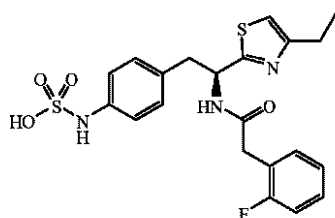
【0263】

以下は、本開示の分類Vの第1の態様の非限定的な例である。

【0264】

20

【化115】



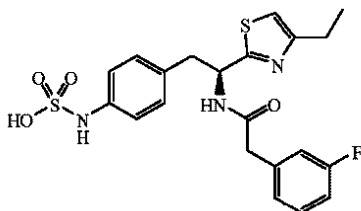
30

(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.29-7.15 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 7H), 5.46-5.42 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.29 (1H), 3.04 (1H, ABXのB, J = 13.8, 9.6 Hz), 2.81 (q, 2H, J = 15.6, 3.9 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.8 Hz). ¹⁹F NMR (CD₃OD) δ 43.64.

【0265】

【化116】

40



(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(3-フルオロフ

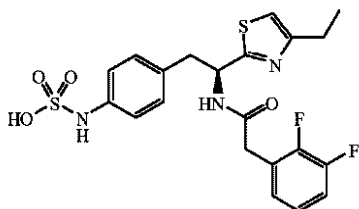
50

エニル) アセトアミド) エチル) フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.74 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.32 (q, 1H, $J = 6.6$, 14.2 Hz), 7.10–6.91 (m, 8H), 5.47–5.40 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.30 (1H), 3.11 (1H, ABXのB, $J = 9.6$, 14.1 Hz), 2.80 (q, 2H, $J = 6.6$, 15.1 Hz), 1.31 (t, 3H, $J = 7.8\text{ Hz}$). ^{19}F NMR δ 47.42.

【0266】

【化117】

10

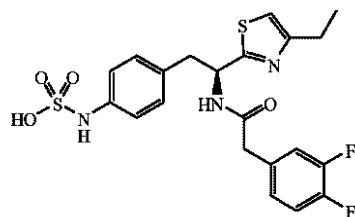


(S)-4-(2-(2-(2,3-ethylthiophen-2-yl)acetamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.16–7.05 (m, 5H), 6.85–6.80 (m, 1H), 5.48–5.43 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (1H, ABXのA, 溶媒により不明瞭), 3.03 (1H), 2.80 (q, 2H, $J = 15.1$, 7.8 Hz), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$).

【0267】

【化118】

20



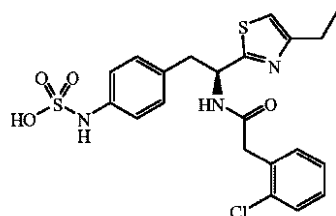
30

(S)-4-(2-(2-(3,4-ethylthiophen-3-yl)acetamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.75 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.23–7.04 (m, 6H), 6.88–6.84 (m, 1H), 5.44–5.40 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (1H), 3.02 (1H, ABXのB, $J = 14.1$, 9.9 Hz), 2.80 (q, 2H, $J = 15.1$, 7.8 Hz), 1.31 (t, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$). ^{19}F NMR (CD_3OD) δ 22.18, 19.45.

【0268】

40

【化 1 1 9】



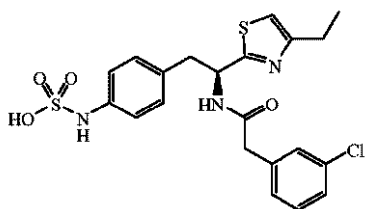
10

(S)-4-(2-(2-(2-クロロフェニル)アセトアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD₃OD) δ 7.39-7.36 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.15-6.98 (m, 5H), 5.49-5.44 (m, 1H), 3.69 (d, 2H, $J = 11.7\text{ Hz}$), 3.32 (1H), 3.04 (1H, ABXのB, $J = 9.3, 13.9\text{ Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 7.8, 15.3\text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$).

【0 2 6 9】

【化 1 2 0】

20



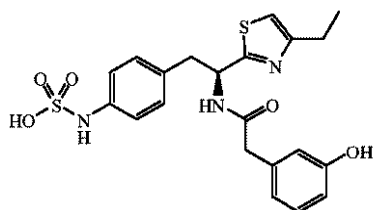
(S)-4-(2-(2-(3-クロロフェニル)アセトアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD₃OD) δ 7.33-7.23 (m, 3H), 7.13-7.03 (m, 5H), 5.43 (q, 1H, $J = 5.1, 9.6\text{ Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.29 (1H), 3.03 (1H, ABXのB, $J = 9.9, 14.1\text{ Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 7.5, 15\text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.8\text{ Hz}$).

30

【0 2 7 0】

【化 1 2 1】

40



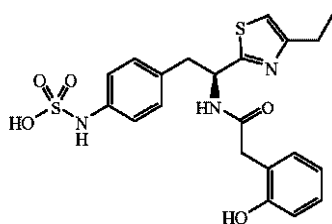
(S)-4-(2-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD₃OD) δ 7.16-7.08 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.70-6.63 (m, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (1H, ABXのA, 溶媒により不明)

50

瞭), 3.04 (ABXのB, $J = 14.1, 9.6 \text{ Hz}$), 2.89 (q, 2H, $J = 15, 7.5 \text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

【0271】

【化122】



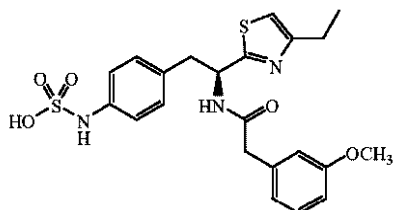
10

(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.00 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 7.09-7.05 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.91-6.89 (m, 4H), 5.44-5.39 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (1H, ABXのA, $J = 14.1, 5.1 \text{ Hz}$), 3.06 (1H ABXのB, $J = 13.8, 8.4 \text{ Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 8.1, 15.6 \text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 1.2 \text{ Hz}$).

20

【0272】

【化123】



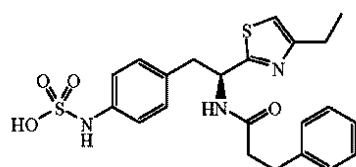
30

(S)-4-{2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[2-(3-メトキシフェニル)アセトアミド]エチル}-フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.58 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.81 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 5.45-5.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (1H, ABXのA, 溶媒により不明瞭), 3.08 (1H, ABXのB, $J = 11.8, 5.1 \text{ Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 15, 7.5 \text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 6.6 \text{ Hz}$).

40

【0273】

【化124】



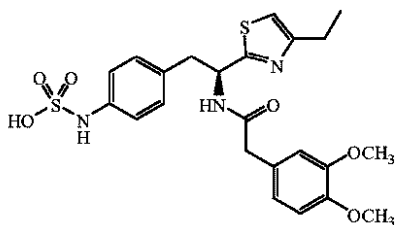
50

(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.25-6.98 (m, 9H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.26 (1H, ABXのA, J = 14.1, 9.6 Hz), 2.97 (1H, ABXのB, J = 10.9, 3 Hz), 2.58-2.76 (m, 3H), 2.98 (q, 2H, J = 13.8, 7.2 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 8.7 Hz).

10

【0274】

【化125】



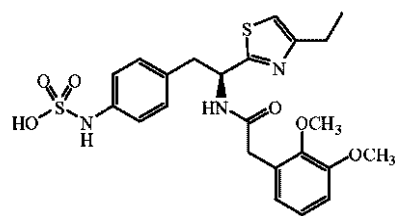
20

(S)-4-(2-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.12-7.03 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (1H), 3.03 (1H, ABXのB, J = 14.1, 9.6 Hz), 2.79 (q, 2H, J = 15.1, 7.2 Hz), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

【0275】

30

【化126】



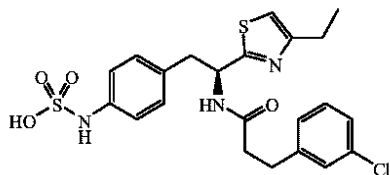
40

(S)-4-(2-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)アセトアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.31 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.11-6.93 (m, 6H), 6.68 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.49-5.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (1H, ABXのA, 溶媒により不明瞭), 3.06 (1H, ABXのB, J = 13.9, 9 Hz), 2.80 (q, 2H, J = 14.8, 7.5 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

【0276】

50

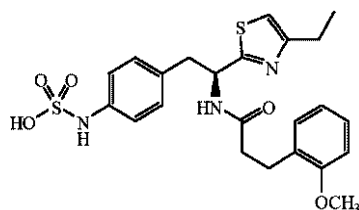
【化 1 2 7】



(S) - 4 - (2 - (3 - (3 - クロロフェニル) プロパンアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) フェニル - スルファミン酸 : ^1H NMR (CD₃OD) δ 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.13 - 7.08 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.39 (q, 1H, J = 5.1, 9.4 Hz), 3.28 (1H, ABXのA, J = 5.1, 14.1 Hz), 2.97 (1H, ABXのB, J = 9.3, 13.9 Hz), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.50 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.8 Hz).

【0 2 7 7】

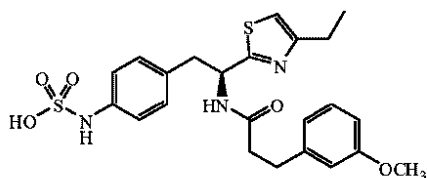
【化 1 2 8】



(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - (2 - メトキシフェニル) プロパンアミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 : ^1H NMR (CD₃OD) δ 7.18 - 7.08 (m, 6H), 6.92 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.82 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 3.25 (1H, ABXのA, J = 15, 5.4 Hz), 3.00 (1H, ABXのB, J = 10.5, 7.5 Hz), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.47 (q, 2H, J = 9.1, 6 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.8 Hz).

【0 2 7 8】

【化 1 2 9】



(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - (3 - メトキシフェニル) プロパンアミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 : ^1H NMR (CD₃OD) δ 7.19 - 7.00 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (1H, ABXのA, J = 13.9, 5.4 Hz),

10

20

30

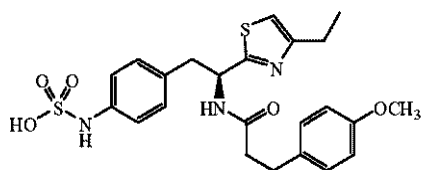
40

50

2.98 (1H, ABXのB, $J = 14.1, 9.6 \text{ Hz}$), 2.86
 - 2.75 (m, 4H), 2.48 (q, 2H, $J = 11.7, 1.2 \text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

【0279】

【化130】

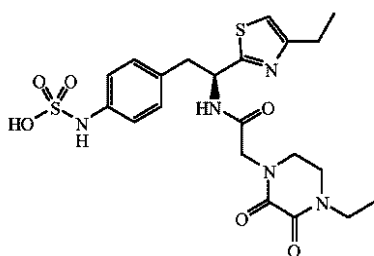


10

(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(4-メトキシフェニル)プロパンアミド)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.13-6.99 (m, 7H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.42-5.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (1H), 2.97 (1H, ABXのB, $J = 13.3, 11.4 \text{ Hz}$), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.49 (q, 2H, $J = 6.4, 3.3 \text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

【0280】

【化131】

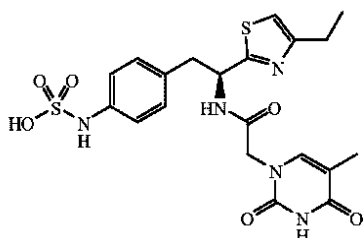


30

(S)-4-{2-[2-(4-エチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)アセトアミド]-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル}フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.14 (s, 4H), 7.08 (s, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.34 (d, 2H, $J = 16.2 \text{ Hz}$), 3.88 (d, 2H, $J = 17.6 \text{ Hz}$), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.98 (1H, ABXのB, $J = 10.8, 13.9 \text{ Hz}$), 2.82 (q, 2H, $J = 6.9, 15 \text{ Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.21 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

【0281】

【化132】



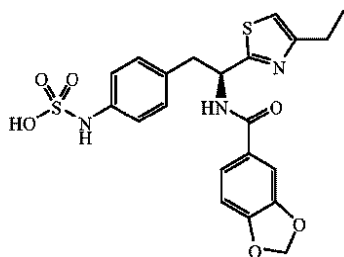
50

(S) - 4 - { 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - (5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) アセトアミド] エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.13 (s , 1 H) , 7.06 - 7.02 (m , 4 H) , 6.95 (s , 1 H) , 5.42 - 5.31 (m , 1 H) , 4.43 - 4.18 (dd , 2 H , $J = 16.5$ Hz) , 3.24 - 2.93 (m , 2 H) , 2.74 - 2.69 (q , 2 H , $J = 7.3$ Hz) , 1.79 (s , 3 H) , 1.22 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz) .

【 0 2 8 2 】

【 化 1 3 3 】

10



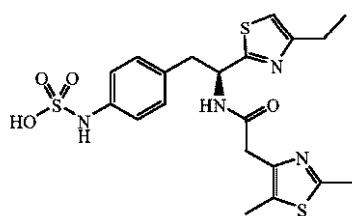
20

(S) - 4 - [2 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボキサミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル] - フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.25 (d , 1 H , $J = 6.5$ Hz) , 7.13 (s , 1 H) , 7.06 (d , 2 H , $J = 8.5$ Hz) , 7.00 (d , 2 H , $J = 8.5$ Hz) , 6.91 (s , 1 H) , 6.76 (d , 1 H , $J = 8.1$ Hz) , 5.90 (s , 2 H) , 5.48 (q , 1 H , $J = 5.0$ Hz) , 3.32 - 3.24 (m , 2 H) , 3.07 - 2.99 (m , 2 H) , 2.72 (q , 2 H , $J = 7.5$ Hz) , 1.21 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz) .

【 0 2 8 3 】

【 化 1 3 4 】

30

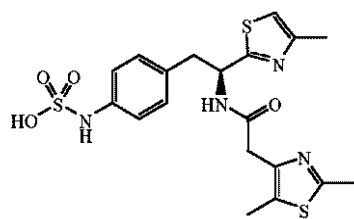


(S) - 4 - { 2 - [2 - (2 , 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } - フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.10 - 7.01 (m , 5 H) , 5.41 (t , 1 H , $J = 6.9$ Hz) , 3.58 (s , 2 H) , 3.33 - 3.01 (m , 2 H) , 2.82 - 2.75 (q , 2 H , $J = 7.5$ Hz) , 2.59 (s , 3 H) , 2.23 (s , 3 H) , 1.30 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz) .

【 0 2 8 4 】

40

【化 1 3 5】

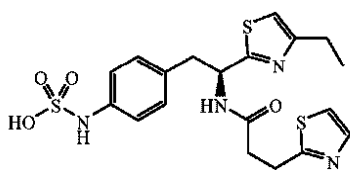


10

(S) - 4 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) アセトアミド] - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) エチル } - フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 8 . 7 1 - 8 . 6 8 (d , 1 H , $J = 8 . 4$ H z) , 7 . 1 0 - 7 . 0 3 (m , 4 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 5 . 4 1 (m , 1 H) , 3 . 5 9 (s , 1 H) , 3 . 3 4 - 2 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) .

【 0 2 8 5 】

【化 1 3 6】



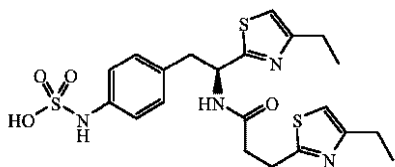
20

(S) - 4 - { 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - [3 - (チアゾール - 2 - イル) プロパンアミド] エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7 . 6 7 - 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 8 (m , 4 H) , 7 . 0 4 (s , 1 H) , 5 . 4 6 - 5 . 4 1 (q , 1 H , $J = 5 . 1$ H z) , 3 . 5 8 (s , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 5 (m , 3 H) , 3 . 0 2 - 2 . 6 7 (m , 5 H) , 1 . 3 1 (t , 3 H , $J = 7 . 5$ H z) .

30

【 0 2 8 6 】

【化 1 3 7】



40

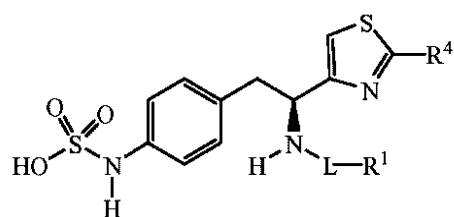
(S) - 4 - { 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド] エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7 . 0 4 - 6 . 9 1 (m , 6 H) , 5 . 3 2 (t , 1 H , $J = 5 . 4$ H z) , 3 . 2 5 - 2 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 7 1 - 2 . 6 1 (m , 4 H) , 1 . 9 3 (s , 2 H) , 1 . 2 2 - 1 . 1 4 (m , 6 H) .

本開示の分類 V の第 2 の態様は、式

50

【 0 2 8 7 】

【 化 1 3 8 】



10

を有する 2 - (チアゾール - 4 - イル) 化合物に関し、R¹、R⁴ および L を、本明細書の以下の表 X でさらに定義する。

【 0 2 8 8 】

【表 10-1】

表X

No.	L	R ¹	R ⁴
J360	-C(O)CH ₂ -	フェニル	メチル
J361	-C(O)CH ₂ -	フェニル	エチル
J362	-C(O)CH ₂ -	フェニル	フェニル
J363	-C(O)CH ₂ -	フェニル	チオフェン-2-イル
J364	-C(O)CH ₂ -	フェニル	チアゾール-2-イル
J365	-C(O)CH ₂ -	フェニル	オキサゾール-2-イル
J366	-C(O)CH ₂ -	フェニル	イソオキサゾール-3-イル
J367	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	メチル
J368	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	エチル
J369	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	フェニル
J370	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	チオフェン-2-イル
J371	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル
J372	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	オキサゾール-2-イル
J373	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	イソオキサゾール-3-イル
J374	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	メチル
J375	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	エチル
J376	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	フェニル
J377	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	チオフェン-2-イル
J378	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル
J379	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	オキサゾール-2-イル
J380	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	イソオキサゾール-3-イル
J381	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	メチル
J382	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	エチル
J383	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	フェニル
J384	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	チオフェン-2-イル
J385	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル
J386	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	オキサゾール-2-イル
J387	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	イソオキサゾール-3-イル
J388	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	メチル
J389	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	エチル
J390	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	フェニル
J391	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	チオフェン-2-イル

10

20

30

40

【表 10 - 2】

No.	L	R ¹	R ⁴
J392	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	チアゾール-2-イル
J393	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	オキサゾール-2-イル
J394	-C(O)CH ₂ -	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	イソオキサゾール-3-イル
J395	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	メチル
J396	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	エチル
J397	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	フェニル
J398	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	チオフエン-2-イル
J399	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	チアゾール-2-イル
J400	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	オキサゾール-2-イル
J401	-C(O)CH ₂ -	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	イソオキサゾール-3-イル
J402	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	メチル
J403	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	エチル
J404	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	フェニル
J405	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	チオフエン-2-イル
J406	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	チアゾール-2-イル
J407	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	オキサゾール-2-イル
J408	-C(O)CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	イソオキサゾール-3-イル
J409	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	メチル
J410	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	エチル
J411	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	フェニル
J412	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	チオフエン-2-イル
J413	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	チアゾール-2-イル
J414	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	オキサゾール-2-イル
J415	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	イソオキサゾール-3-イル
J416	-C(O)CH ₂ C H ₂ -	フェニル	メチル
J417	-C(O)CH ₂ C H ₂ -	フェニル	エチル

【0290】

10

20

30

【表 10-3】

No.	L	R ¹	R ⁴
J418	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	フェニル	フェニル
J419	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	フェニル	チオフエン-2-イル
J420	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	フェニル	チアゾール-2-イル
J421	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	フェニル	オキサゾール-2-イル
J422	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	フェニル	イソオキサゾール-3-イル
J423	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	メチル
J424	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	エチル
J425	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	フェニル
J426	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	チオフエン-2-イル
J427	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル
J428	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	オキサゾール-2-イル
J429	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-クロロフェニル	イソオキサゾール-3-イル
J430	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	メチル
J431	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	エチル
J432	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	フェニル
J433	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	チオフエン-2-イル
J434	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル
J435	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	オキサゾール-2-イル
J436	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-メトキシフェニル	イソオキサゾール-3-イル
J437	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-フルオロフェニル	メチル
J438	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-フルオロフェニル	エチル
J439	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-フルオロフェニル	フェニル
J440	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ H_2-	3-フルオロフェニル	チオフエン-2-イル
J441	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル

【表 10-4】

No.	L	R ¹	R ⁴
	H ₂ —		
J442	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	3-フルオロフェニル	オキサゾール-2-イル
J443	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	3-フルオロフェニル	イソオキサゾール-3-イル
J444	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	メチル
J445	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	エチル
J446	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	フェニル
J447	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	チオフェン-2-イル
J448	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	チアゾール-2-イル
J449	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	オキサゾール-2-イル
J450	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル	イソオキサゾール-3-イル
J451	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	メチル
J452	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	エチル
J453	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	フェニル
J454	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	チオフェン-2-イル
J455	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	チアゾール-2-イル
J456	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	オキサゾール-2-イル
J457	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル	イソオキサゾール-3-イル
J458	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	メチル
J459	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	エチル
J460	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	フェニル
J461	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	チオフェン-2-イル
J462	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	チアゾール-2-イル
J463	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	オキサゾール-2-イル
J464	—C(O)CH ₂ C H ₂ —	4-エチルチアゾール-2-イル	イソオキサゾール-3-イル

【表 10 - 5】

No.	L	R ¹	R ⁴
J465	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	メチル
J466	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	エチル
J467	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	フェニル
J468	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	チオフェン-2-イル
J469	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	チアゾール-2-イル
J470	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	オキサゾール-2-イ ル
J471	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル	イソオキサゾール-3 -イル

10

20

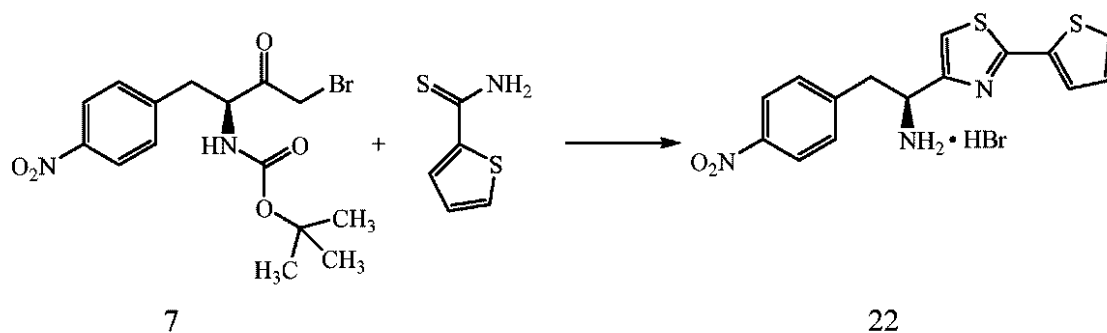
本開示の分類 I の第 2 の態様に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム I I に概説し、実施例 9 に記載した手順によって調製することができる。

【0293】

スキーム V I I I

【0294】

【化139】

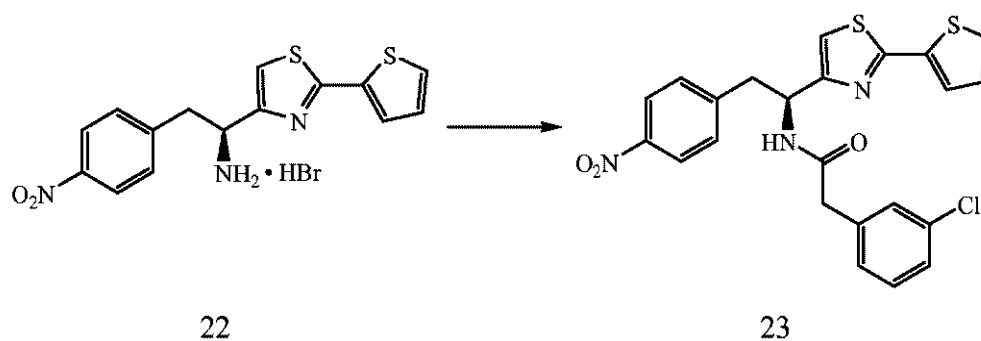


30

試薬および条件：(a) CH₃CN；還流、5 時間。

【0295】

【化140】

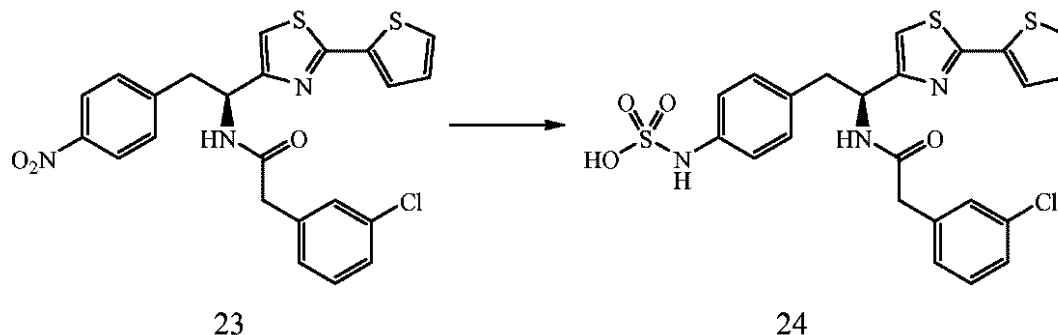


50

試薬および条件：(b) (3-Cl)C₆H₄CO₂H、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【0296】

【化141】



試薬および条件：(c) (i) H₂：Pd/C、MeOH；(ii) SO₃-ピリジン、NH₄OH、室温、18時間。

【0297】

(実施例9)

4-((S)-2-(2-(3-クロロフェニル)アセトアミド)-2-(2-(チオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(23)

(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-[(チオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル]エタンアミン臭化水素酸塩(22)の調製：(S)-tert-ブチル4-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン-2-イルカルバメート、7(7.74 g、20 mmol)およびチオフエン-2-カルボチオ酸アミド(3.14 g、22 mmol)のCH₃CN(200 mL)中混合物を、5時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル(50 mL)を溶液に添加する。形成した沈殿物を濾過によって収集する。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物7.14 g(収率87%)を得る。ESI+MS 332(M+1)。

【0298】

2-(3-クロロフェニル)-N-{(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-[2-(チオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}アセトアミド(23)の調製：2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-チオフエン-2-イルチアゾール-4-イル)エチルアミン、22(0.41 g、1 mmol)、3-クロロフェニル酢酸(0.170 g、1 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.070 g、0.50 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(0.190 g、1 mmol)を添加し、その後トリエチルアミン(0.42 mL、3 mmol)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%のNaHCO₃水溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.290 g(収率60%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。ESI-MS 482(M-1)。

【0299】

{4-[2-(3-クロロフェニル)アセチルアミノ]-2-(2-チオフエン-2-イルチアゾール-4-イル)エチル}フェニル}スルファミン酸(24)の調製：2-(3-クロロフェニル)-N-{(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-[2-(チオフエン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}アセトアミド、23(0.290 g)

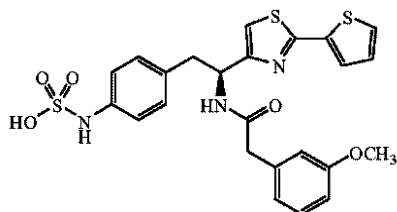
を、MeOH（4 mL）に溶解する。触媒量のPd/C（10% w/w）を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間撹拌する。反応混合物をセライト（商標）ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン（12 mL）に溶解し、SO₃-ピリジン（0.157 g）で処理する。反応物を室温で5分間撹拌し、その後NH₄OHの7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.078 gをアンモニウム塩として得る。

¹H NMR（CD₃OD） δ 7.61（d, 1H, J = 3.6 Hz）, 7.58（d, 1H, J = 5.1 Hz）, 7.41–7.35（m, 1H）, 7.28–7.22（m, 2H）, 7.18–6.98（m, 6H）, 5.33（t, 1H, J = 6.6 Hz）, 3.70（d, 2H, J = 3.9 Hz）, 3.23（1H, ABXのA, J = 6.6, 13.8 Hz）, 3.07（1H, ABXのB, J = 8.1, 13.5 Hz）.

以下は、本開示の分類Vの第2の態様に包含される化合物の非限定的な例である。

【0300】

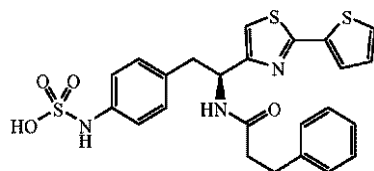
【化142】



4-((S)-2-(2-(3-methoxyphenyl)acetamido)-2-(2-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl)ethyl)benzenesulfonamide: ¹H NMR（CD₃OD） δ 8.35（d, 1H, J = 8.7 Hz）, 7.61–7.57（m, 2H）, 7.25–7.20（m, 2H）, 7.25–7.20（m, 2H）, 7.09（s, 1H）, 7.05（d, 2H, J = 4.2 Hz）, 6.99（d, 1H, J = 8.7 Hz）, 6.81（d, 1H, J = 7.8 Hz）, 6.77（s, 1H）, 5.30–5.28（m, 1H）, 3.76（s, 3H）, 3.51（s, 2H）, 3.20（1H, ABXのA, J = 6.3, 13.6 Hz）, 3.06（1H, ABXのB, J = 8.1, 13.8 Hz）.

【0301】

【化143】

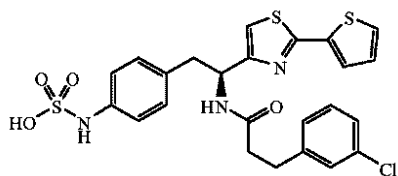


4-{(S)-2-(3-phenylpropanamido)-2-[2-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl]ethyl}benzenesulfonamide: ¹H NMR（CD₃OD） δ 8.30（d, 1H, J = 9 Hz）, 7.61–7.56（m, 2H）, 7.26–7.14（m, 7H）, 7.12（d, 1H, J = 1.5 Hz）, 7.09（d, 1H, J = 2.1 Hz）, 6.89（s, 1H）, 5.28–5.26（m, 1H）, 3.18（1H, 50

ABXのA, $J = 6.2, 13.8 \text{ Hz}$), 2.96 (1H, ABXのB, $J = 8.4, 13.6 \text{ Hz}$).

【0302】

【化144】



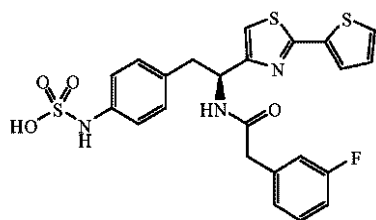
10

4-[(S)-2-(3-(3-chlorophenyl)propanamide)-2-[2-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl]ethyl]phenylsulfamic acid: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.61–7.56 (m, 3H), 7.22–7.14 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 77.5 \text{ Hz}$), 6.870 (s, 1H), 5.25 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.18 (1H, ABXのA, $J = 6.6, 13.8 \text{ Hz}$), 2.97 (1H, ABXのB, $J = 7.8, 13.8 \text{ Hz}$), 2.87 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.51 (t, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

20

【0303】

【化145】

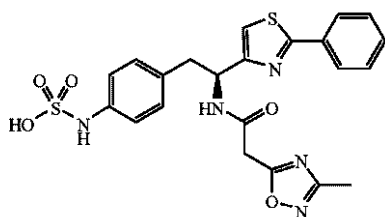


30

4-[(S)-2-[2-(3-fluorophenyl)acetamide]-2-[2-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl]ethyl]phenylsulfamic acid: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.61–7.57 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 7.02–6.95 (m, 6H), 5.29 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 3.53 (s, 2H), 3.22 (1H, ABXのA, $J = 6.6, 13.9 \text{ Hz}$), 3.06 (1H, ABXのB, $J = 8.4, 13.6 \text{ Hz}$).

【0304】

【化146】



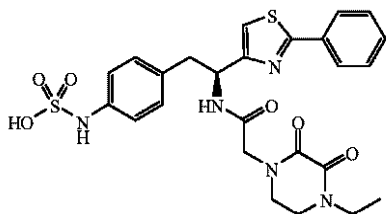
40

50

(S) - 4 - { 2 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アセトアミド] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.98 - 7.95 (m , 2 H) , 7.48 - 7.46 (m , 3 H) , 7.23 (s , 1 H) , 7.09 - 7.05 (m , 4 H) , 5.33 (t , 1 H , $J = 7.2$ Hz) , 3.33 - 3.06 (m , 2 H) , 2.35 (s , 3 H) .

【 0 3 0 5 】

【 化 1 4 7 】



10

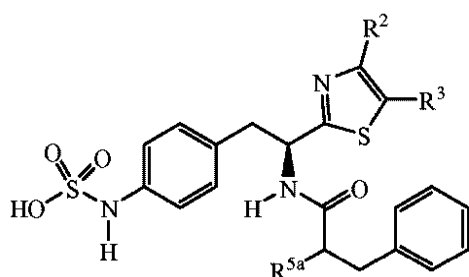
4 - { (S) - 2 - [2 - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イル) アセトアミド] - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.62 (d , 1 H , $J = 3$ Hz) , 7.58 (d , 1 H , $J = 15.6$ Hz) , 7.27 (s , 1 H) , 7.16 (t , 1 H , $J = 1.5$ Hz) , 5.42 - 5.32 (m , 1 H) , 4.31 (d , 1 H , $J = 15.6$ Hz) , 3.91 (d , 1 H , $J = 15.9$ Hz) , 3.60 - 3.50 (m , 4 H) , 3.30 - 3.23 (m , 2 H) , 2.98 (1 H , ABX の B , $J = 9.9$, 13.8 Hz) , 1.21 (t , 3 H , $J = 6.9$ Hz) .

20

本開示の分類 V の第 3 の態様は、式

【 0 3 0 6 】

【 化 1 4 8 】



30

を有する化合物に関し、連結単位 L はフェニル単位を含み、前記連結基は、式
 $-\text{C}(\text{O})[(\text{C}\text{R}^{5a}\text{H})][(\text{C}\text{R}^{6a}\text{H})]-$
 を有し、 R^1 は水素であり、 R^{6a} はフェニルであり、 R^{5a} はフェニルまたは置換フェニルであり、単位 R^2 、 R^3 および R^{5a} の非限定的な例を、本明細書の以下の表 X I でさらに例示する。

40

【 0 3 0 7 】

【表 1 1】

表XI

No.	R ²	R ³	R ^{5a}
K472	メチル	水素	フェニル
K473	メチル	水素	2-フルオロフェニル
K474	メチル	水素	3-フルオロフェニル
K475	メチル	水素	4-フルオロフェニル
K476	メチル	水素	3, 4-ジフルオロフェニル
K477	メチル	水素	2-クロロフェニル
K478	メチル	水素	3-クロロフェニル
K479	メチル	水素	4-クロロフェニル
K480	メチル	水素	3, 4-ジクロロフェニル
K481	メチル	水素	2-メキシフェニル
K482	メチル	水素	3-メキシフェニル
K483	メチル	水素	4-メキシフェニル
K484	エチル	水素	フェニル
K485	エチル	水素	2-フルオロフェニル
K486	エチル	水素	3-フルオロフェニル
K487	エチル	水素	4-フルオロフェニル
K488	エチル	水素	3, 4-ジフルオロフェニル
K489	エチル	水素	2-クロロフェニル
K490	エチル	水素	3-クロロフェニル
K491	エチル	水素	4-クロロフェニル
K492	エチル	水素	3, 4-ジクロロフェニル
K493	エチル	水素	2-メキシフェニル
K494	エチル	水素	3-メキシフェニル
K495	エチル	水素	4-メキシフェニル

10

20

30

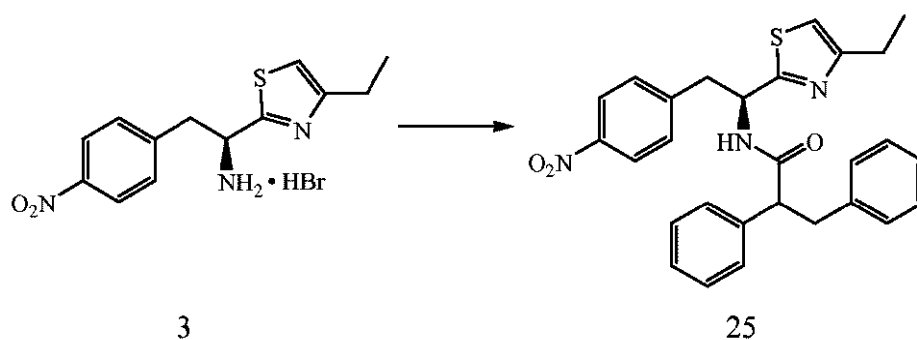
本開示の分類 V の第 3 の態様に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム I X に概説し、実施例 10 に記載した手順によって調製することができる。

【0308】

スキーム I X

【0309】

【化149】



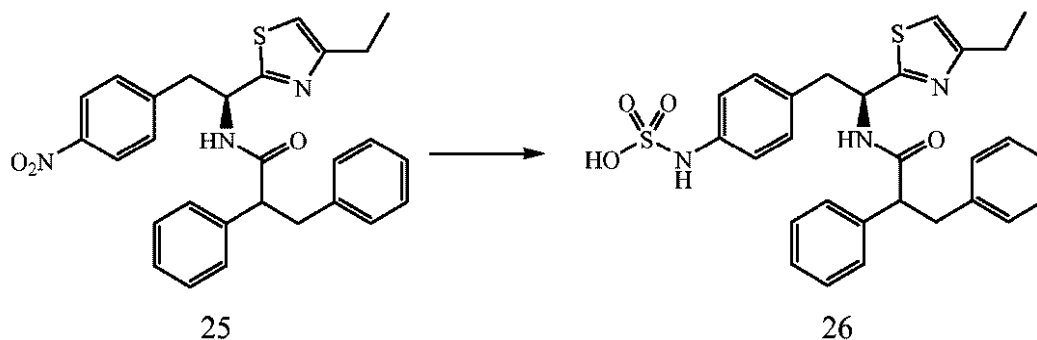
40

50

試薬および条件：(a) ジフェニルプロピオン酸、EDCI、HOBT、TEA、DMF；0℃～室温、18時間。

【0310】

【化150】



10

試薬および条件：(b) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、18時間。

【0311】

(実施例10)

(S)-4-(2-(2,3-ジフェニルプロパンアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(26)

(S)-N-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2,3-ジフェニルプロパンアミド(25)の調製：1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3(0.95g、2.65mmol)、ジフェニルプロピオン酸(0.60g、2.65mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.180g、1.33mmol)のDMF(10mL)溶液に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(0.502g、2.62mmol)を添加し、その後トリエチルアミン(1.1mL、7.95mmol)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%の $NaHCO_3$ 水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.903g(収率70%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。

20

30

【0312】

(S)-4-(2-(2,3-ジフェニルプロパンアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(26)の調製：(S)-N-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2,3-ジフェニルプロパンアミド、25(0.903g)をMeOH(10mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(30mL)に溶解し、 SO_3 -ピリジン(0.621g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.415gをアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.59-8.52 (m, 1H), 7.37-7.04 (m, 9H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.29 (1H, ABXのA, 溶媒により不明瞭), 3.15 (1H, ABXのB, J = 5.4, 33.8Hz), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.81-2.69

40

50

(m, 2H), 1.32–1.25 (m, 3H)。

【0313】

分類Vの第3の態様を構成するZ単位の多くの前駆体は、容易には入手できない。以下の手順は、本開示の様々なR^{5a}単位を提供するために使用できる手順の例を示すものである。当業者は、スキームXに概説し、実施例11に記載した手順を使用して、過度の実験なしに本開示によって包含されるR^{5a}単位を得るための改変を加えることができる。

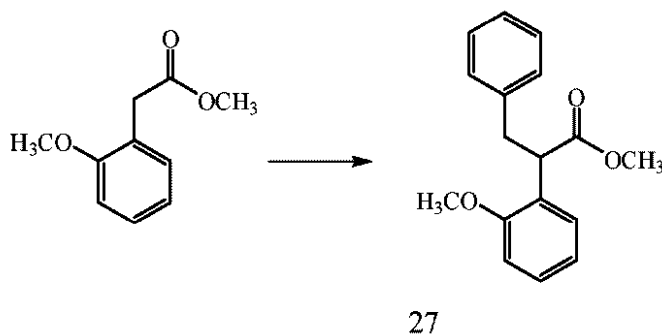
【0314】

スキームX

【0315】

【化151】

10

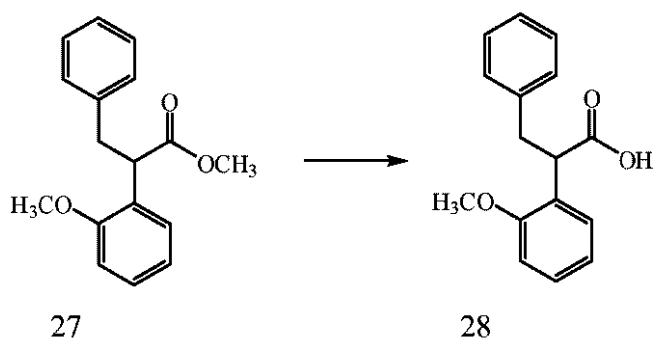


20

試薬および条件：(a) 臭化ベンジル、LDA、THF；0℃～室温、18時間。

【0316】

【化152】



30

試薬および条件：(b) NaOH、THF/MeOH；室温、18時間。

【0317】

(実施例11)

40

2-(2-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパン酸(28)

メチル2-(2-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパノエート(27)の調製：500mLの丸底フラスコに、メチル2-(2-メトキシフェニル)アセテート(8.496g、47mmol、1当量)およびTHF(200mL)を入れる。均一な混合物を氷浴で0℃に冷却する。リチウムジイソプロピルアミド(ヘプタン/THF中2.0M溶液23.5mL)を添加し、温度を3℃未満に維持する。反応物を、この低温で45分間攪拌する。臭化ベンジル(5.6mL、47mmol、1当量)を滴下添加する。反応物を徐々に室温に温め、18時間攪拌する。反応物を1NのHClでクエンチし、等量のEtOAcで3回抽出する。合わせた抽出物を、H₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣をシリカで精製して、所望の化合物4.433g(35%)を得る。ESI+MS 293(M+Na)。

50

【0318】

2-(2-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパン酸(28)の調製：メチル2-(2-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパノエート(4.433g、16mmol、1当量)を、THFおよびメタノールの1:1(v:v)混合物100mLに溶解する。水酸化ナトリウム(3.28g、82mmol、5当量)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌する。反応物を、次いでH₂Oに注ぎ、1NのHClを添加することによってpHを2に調節する。白色沈殿物が形成し、それを濾過によって除去する。得られた溶液を、ジエチルエーテル3部で抽出する。抽出物をプールし、H₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。得られた残渣をシリカで精製して、所望の化合物2.107g(51%)を得る。ESI-MS 255(M-1)、211(M-CO₂H)。

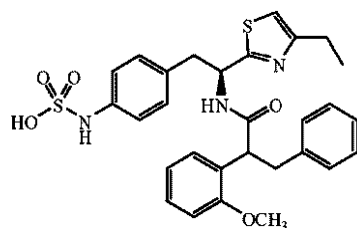
10

【0319】

中間体28を、スキームIXに概説し、実施例10に記載した手順に従って進めて、分類Vの第3の態様の以下の化合物を生成することができる。

【0320】

【化153】



20

(S)-4-{2-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[2-(2-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド]-エチル}フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.32-7.12 (m, 7H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H)。

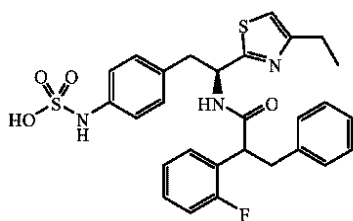
30

【0321】

以下は、本開示の分類Iの第3の態様の化合物のさらなる非限定的な例である。

【0322】

【化154】



40

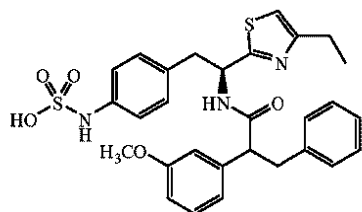
(S)-4-{2-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[2-(3-フルオロフェニル)-3-フェニルプロパンアミド]-エチル}フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.33-6.87 (m, 14H), 5.39-5.25 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.80-2.70 (

50

m, 2 H), 1.32–1.23 (m, 3 H). ^{19}F NMR δ 47.59.

【0323】

【化155】



10

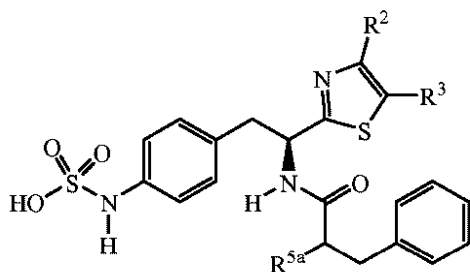
(S)-4-{2-[(4-ethylthiazol-2-yl)amino]-2-[(3-methoxyphenyl)-3-phenylpropanamido]ethyl}benzenesulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (d, 1 H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.25–7.20 (m, 1 H), 7.11–7.02 (m, 4 H), 7.01 (s, 1 H), 6.90–6.79 (m, 2 H), 5.45–5.40 (m, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.12–3.08 (m, 2 H), 1.10 (s, 9 H).

本開示の分類 V の第 4 の態様は、式

20

【0324】

【化156】



30

を有する化合物に関し、連結単位 L はフェニル単位を含み、前記連結基は、式
 $-\text{C}(\text{O})[(\text{C}\text{R}^{5a}\text{H})][(\text{C}\text{R}^{6a}\text{H})]-$

を有し、 R^1 は水素であり、 R^{6a} はフェニルであり、 R^{5a} は置換または非置換のヘテロアリアルであり、単位 R^2 、 R^3 および R^{5a} を、本明細書の以下の表 X I I でさらに例示する。

【0325】

【表 1 2】

表XII

No.	R ²	R ³	R ^{5a}
L496	メチル	水素	3-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル
L497	メチル	水素	チオフェン-2-イル
L498	メチル	水素	チアゾール-2-イル
L499	メチル	水素	オキサゾール-2-イル
L500	メチル	水素	イソオキサゾール-3-イル
L501	エチル	水素	3-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル
L502	エチル	水素	チオフェン-2-イル
L503	エチル	水素	チアゾール-2-イル
L504	エチル	水素	オキサゾール-2-イル
L505	エチル	水素	イソオキサゾール-3-イル
L506	エチル	メチル	3-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル
L507	エチル	メチル	チオフェン-2-イル
L508	エチル	メチル	チアゾール-2-イル
L509	エチル	メチル	オキサゾール-2-イル
L510	エチル	メチル	イソオキサゾール-3-イル
L511	チオフェン-2- イル	水素	3-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル
L512	チオフェン-2- イル	水素	チオフェン-2-イル
L513	チオフェン-2- イル	水素	チアゾール-2-イル
L514	チオフェン-2- イル	水素	オキサゾール-2-イル
L515	チオフェン-2- イル	水素	イソオキサゾール-3-イル
L516	イソオキサゾー ル-3-イル	水素	3-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル
L517	イソオキサゾー ル-3-イル	水素	チオフェン-2-イル
L518	イソオキサゾー ル-3-イル	水素	チアゾール-2-イル
L519	イソオキサゾー ル-3-イル	水素	オキサゾール-2-イル
L520	イソオキサゾー ル-3-イル	水素	イソオキサゾール-3-イル

10

20

30

40

本開示の分類 V の第 4 の態様に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム V に概説し、実施例 5 に記載した手順によって調製することができる。

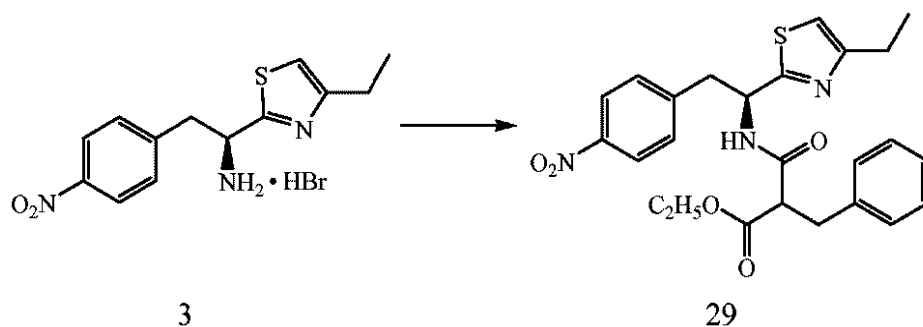
【0 3 2 6】

スキーム X I

50

【 0 3 2 7 】

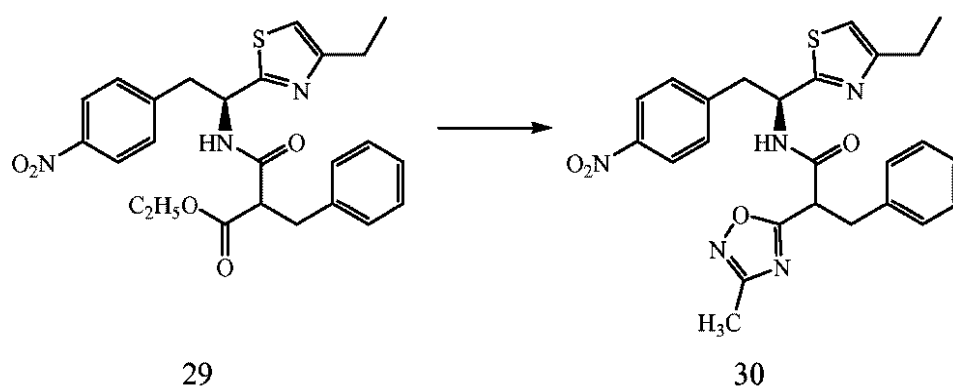
【化 1 5 7】



試薬および条件：（a）2-ベンジル-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸、EDCI、HOBt、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【 0 3 2 8 】

【化 1 5 8】

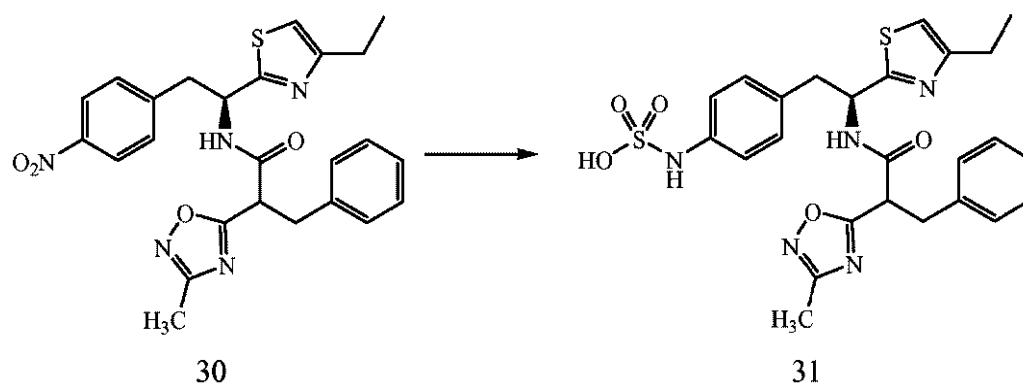


30

試薬および条件：(b) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、 K_2CO_3 、トルエン；還流、18時間

【 0 3 2 9 】

【化 1 5 9】



試薬および条件：(c) (i) 塩化スズ (II)、EtOH；(ii) SO₃-ピリジン、NH₄OH；室温、18時間。

【 0 3 3 0 】

50

(実施例 12)

4-[(S)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド]エチル]フェニルスルファミン酸(31)

エチル2-ベンジル-3-[(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)-エチルアミノ]-3-オキソプロパノエート(29)の調製: 1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3(0.406g、1.13mmol)、2-ベンジル-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸(0.277g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.191g、1.41mmol)のDMF(10mL)溶液に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(0.240g、1.25mmol)を添加し、その後ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.306g)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%のNaHCO₃水溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物0.169g(収率31%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。

10

【0331】

N-[(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド(30)の調製: エチル2-ベンジル-3-[(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミノ]-3-オキソプロパノエートをトルエン(5mL)に溶解して、加熱還流する。炭酸カリウム(80mg)およびアセトアミドオキシム(43mg)を添加し、炭酸カリウム80mgおよびアセトアミドオキシム43mgで還流下において処理する。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮する。残渣をシリカクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物0.221g(94%)を黄色油として得る。

20

【0332】

4-[(S)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド]エチル]フェニルスルファミン酸(31)の調製: N-[(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド、30(0.221g)および塩化スズ(II)(507mg、2.2mmol)をEtOH(25mL)に溶解し、溶液を4時間還流させる。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣をEtOAcに溶解する。NaHCO₃(50mL)飽和溶液を添加し、溶液を1時間攪拌する。有機層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して残渣を得、それをピリジン(0.143g)に溶解し、SO₃-ピリジン(0.143g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.071gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.29-6.87(m, 10H), 5.38-5.30(m, 1H), 4.37-4.30(m, 1H), 3.42-2.74(m, 6H), 2.38-2.33(m, 3H), 1.34-1.28(m, 3H)。

30

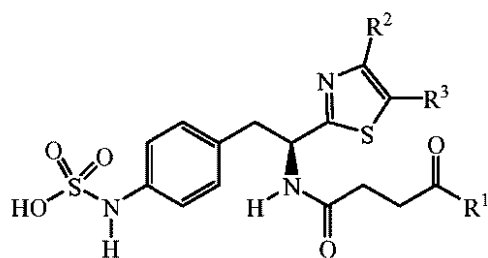
40

【0333】

本開示の分類VIは、式

【0334】

【化 1 6 0】



10

を有する 2-（チアゾール-2-イル）化合物に関し、R¹、R²、R³ および L を、本明細書の以下の表 X I I I において本明細書でさらに定義する。

【 0 3 3 5】

【表 1 3 - 1】

表XIII

No.	R ²	R ³	R ¹
M521	エチル	水素	チオフェン-2-イル
M522	エチル	水素	チアゾール-2-イル
M523	エチル	水素	オキサゾール-2-イル
M524	エチル	水素	イソオキサゾール-3-イル
M525	エチル	水素	イミダゾール-2-イル
M526	エチル	水素	イソオキサゾール-3-イル
M527	エチル	水素	オキサゾール-4-イル
M528	エチル	水素	イソオキサゾール-4-イル
M529	エチル	水素	チオフェン-4-イル
M530	エチル	水素	チアゾール-4-イル
M531	エチル	メチル	メチル
M532	エチル	メチル	エチル
M533	エチル	メチル	プロピル
M534	エチル	メチル	イソ-プロピル
M535	エチル	メチル	ブチル
M536	エチル	メチル	フェニル
M537	エチル	メチル	ベンジル
M538	エチル	メチル	2-フルオロフェニル
M539	エチル	メチル	3-フルオロフェニル
M540	エチル	メチル	4-フルオロフェニル
M541	フェニル	水素	メチル
M542	フェニル	水素	エチル
M543	フェニル	水素	プロピル
M544	フェニル	水素	イソ-プロピル
M545	フェニル	水素	ブチル
M546	フェニル	水素	フェニル
M547	フェニル	水素	ベンジル
M548	フェニル	水素	2-フルオロフェニル
M549	フェニル	水素	3-フルオロフェニル
M550	フェニル	水素	4-フルオロフェニル
M551	チオフェン-2-イル	水素	メチル
M552	チオフェン-2-イル	水素	エチル
M553	チオフェン-2-イル	水素	プロピル
M554	チオフェン-2-イル	水素	イソ-プロピル
M555	チオフェン-2-イル	水素	ブチル
M556	チオフェン-2-イル	水素	フェニル
M557	チオフェン-2-イル	水素	ベンジル

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

No.	R ²	R ³	R ¹
M558	チオフェン-2-イル	水素	2-フルオロフェニル
M559	チオフェン-2-イル	水素	3-フルオロフェニル
M560	チオフェン-2-イル	水素	4-フルオロフェニル

10

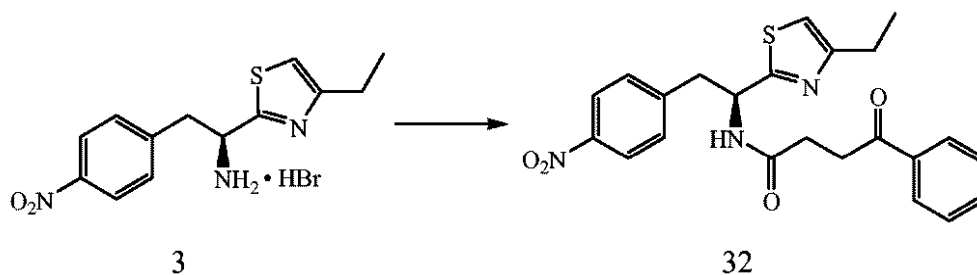
本開示の分類 V I に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム X I I に概説し、実施例 1 3 に記載した手順によって調製することができる。

【0 3 3 7】

スキーム V I

【0 3 3 8】

【化 1 6 1】

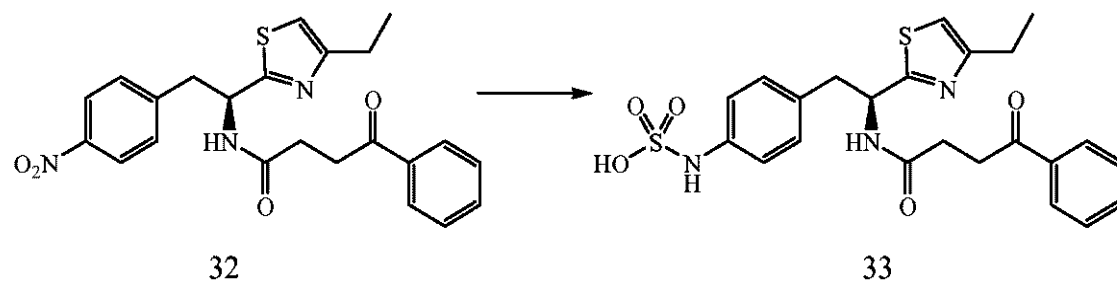


20

試薬および条件：(a) 3-ベンゾイルプロピオン酸、SOCl₂、N-メチルイミダゾール、CH₂Cl₂；室温、18時間。

【0 3 3 9】

【化 1 6 2】



40

試薬および条件：(b) (i) H₂：Pd/C、MeOH；(ii) SO₃-ピリジン、NH₄OH。

【0 3 4 0】

(実施例 1 3)

(S)-4-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタンアミド)エチル]-フェニルスルファミン酸 (3 3)

(S)-N-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-オキソ-4-フェニルブタンアミド (3 2) の調製：3-ベンゾイルプロピオン酸 (0.250 g) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、N-メチルイミダゾール

50

ル (0.333 mL) を添加し、得られた溶液を 0 °C に冷却し、その後塩化チオニル (0.320 g) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を滴下添加する。0.5 時間後、(S)-1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エタンアミン、3 (0.388 g) を添加する。反応物を室温で 18 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。得られた残渣を EtOAc に溶解し、1 N の HCl およびブラインで洗浄する。溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製物質をシリカで精製して、所望の生成物 0.415 g を得る。

【0341】

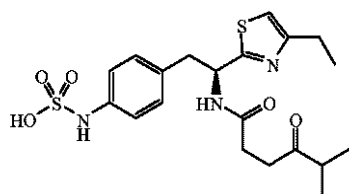
(S)-4-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタンアミド)-エチル]フェニルスルファミン酸 (33) の調製: (S)-N-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2,3-ジフェニルプロパンアミド、32 (0.2 g) を、MeOH (15 mL) に溶解する。触媒量の Pd/C (10% w/w) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 18 時間攪拌する。反応混合物をセライト (商標) ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン (5 mL) に溶解し、 SO_3 -ピリジン (0.153 g) で処理する。反応物を室温で 5 分間攪拌し、その後 NH_4OH の 7% 溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 0.090 g をアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.68 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.00 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.80-7.50 (m, 3H), 7.12 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.83 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.69-2.54 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, $J=7.5$ Hz)。

【0342】

以下は、本開示の分類 I I に包含される化合物の非限定的な例である。以下の中間体ニトロ化合物は、スキーム I の中間体 4 の形成について本明細書で先に記載した条件下で、適切な 4-オキソカルボン酸 (carboxylic acid) と中間体 3 をカップリングさせることによって調製することができる。

【0343】

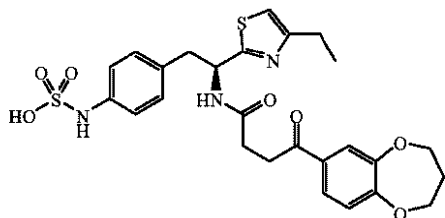
【化 163】



(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(5-メチル-4-オキソヘキサンアミド)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.59 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.14 (s, 4H), 7.08 (t, 1H, $J=13.0$ Hz), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.83-2.61 (m, 4H), 2.54-2.36 (m, 3H), 1.33 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.09 (dd, 6H, $J=7.0, 2.2$ Hz)。

【0344】

【化 1 6 4】



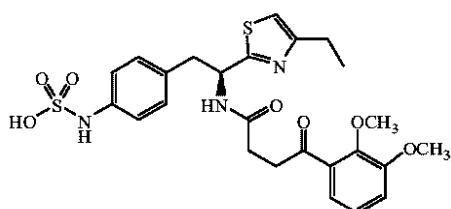
10

(S) - 4 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 7 - イル) - 4 - オキソブタンアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) δ 8 . 6 4 (d , 1 H , $J = 8 . 4$ H z) , 7 . 6 0 (d , 2 H , $J = 10 . 6$ H z) , 7 . 1 1 (s , 3 H) , 7 . 0 4 (d , 2 H , $J = 5 . 5$ H z) , 5 . 4 2 - 5 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 3 0 - 4 . 2 2 (m , 4 H) , 3 . 2 0 - 2 . 9 8 (m , 4 H) , 2 . 8 2 (q , 2 H , $J = 7 . 3$ H z) , 2 . 6 7 - 2 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 2 3 (t , 2 H , $J = 5 . 5$ H z) , 1 . 3 2 (t , 3 H , $J = 7 . 3$ H z) .

20

【 0 3 4 5】

【化 1 6 5】



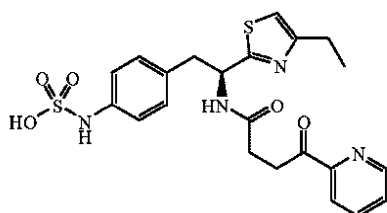
30

(S) - 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - オキソブタンアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) , δ 8 . 6 4 (d , 1 H , $J = 8 . 1$ H z) , 7 . 2 1 - 7 . 1 1 (m , 7 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) , 5 . 4 2 (q , 1 H , $J = 5 . 9$ H z) , 3 . 9 0 (d , 3 H , $J = 3 . 3$ H z) , 3 . 8 8 (d , 3 H , $J = 2 . 9$ H z) , 3 . 2 2 - 3 . 1 8 (m , 2 H) , 3 . 0 7 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 8 3 (q , 2 H , $J = 7 . 3$ H z) , 2 . 6 3 - 2 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 3 4 (t , 3 H , $J = 7 . 6 9$ H z) .

40

【 0 3 4 6】

【化 1 6 6】



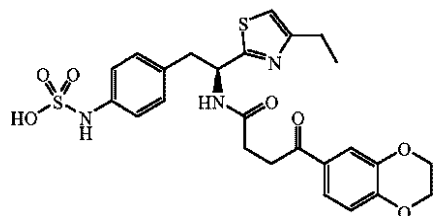
50

(S)-4-{2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-[4-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)ブタンアミド]エチル}-フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 8.60 (d, 1H, J=12.8 Hz), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.99 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.30 (q, 1H, J=5.4 Hz), 3.36 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.74 (q, 2H, J=10.4 Hz), 2.57-2.50 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J=7.5 Hz)。

【0347】

【化167】

10



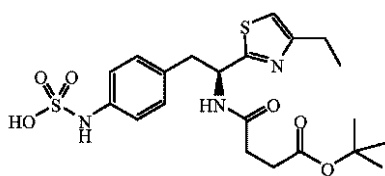
20

(S)-4-{2-[4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ダイオキシンの6-イル)-4-オキソブタンアミド]-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル}フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD) δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.11 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.41 (q, 1H, J=3.7 Hz), 4.31 (d, 4H, J=5.5 Hz), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.83 (q, 2H, J=7.3 Hz), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, J=7.3 Hz)。

【0348】

【化168】

30

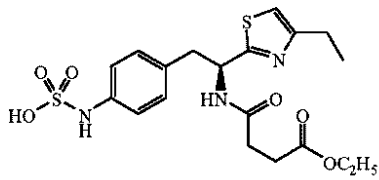


(S)-4-[2-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD), δ 7.10 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.41 (q, 1H, J=3.7 Hz), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.83 (q, 2H, J=7.3 Hz), 2.52-2.40 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (t, 3H, J=7.3 Hz)。

【0349】

40

【化 1 6 9】



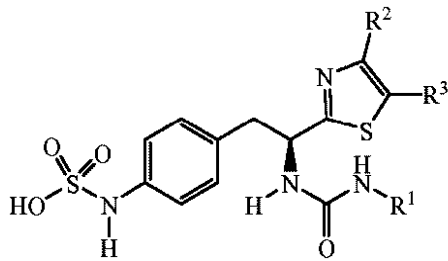
(S) - 4 - [2 - (4 - エトキシ - 4 - オキソブタンアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル] フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) 10
 δ 8.62 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.10 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.40 (q, 1H, $J=3.7$ Hz), 4.15 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.82 (q, 2H, $J=4.4$ Hz), 2.54-2.48 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J=7.0$ Hz)。

【0350】

本開示の分類 V I I の第 1 の態様は、式

【0351】

【化 1 7 0】



30

を有する 2 - (チアゾール - 2 - イル) 化合物に関し、 R^1 、 R^2 および R^3 の非限定的な例を、本明細書の以下の表 X I V にさらに記載する。

【0352】

【表 1 4】

表XIV

No.	R ²	R ³	R ¹
N561	メチル	水素	フェニル
N562	メチル	水素	ベンジル
N563	メチル	水素	2-フルオロフェニル
N564	メチル	水素	3-フルオロフェニル
N565	メチル	水素	4-フルオロフェニル
N566	メチル	水素	2-クロロフェニル
N567	メチル	水素	3-クロロフェニル
N568	メチル	水素	4-クロロフェニル
N569	エチル	水素	フェニル
N570	エチル	水素	ベンジル
N571	エチル	水素	2-フルオロフェニル
N572	エチル	水素	3-フルオロフェニル
N573	エチル	水素	4-フルオロフェニル
N574	エチル	水素	2-クロロフェニル
N575	エチル	水素	3-クロロフェニル
N576	エチル	水素	4-クロロフェニル
N577	チエン-2-イル	水素	フェニル
N578	チエン-2-イル	水素	ベンジル
N579	チエン-2-イル	水素	2-フルオロフェニル
N580	チエン-2-イル	水素	3-フルオロフェニル
N581	チエン-2-イル	水素	4-フルオロフェニル
N582	チエン-2-イル	水素	2-クロロフェニル
N583	チエン-2-イル	水素	3-クロロフェニル
N584	チエン-2-イル	水素	4-クロロフェニル

10

20

30

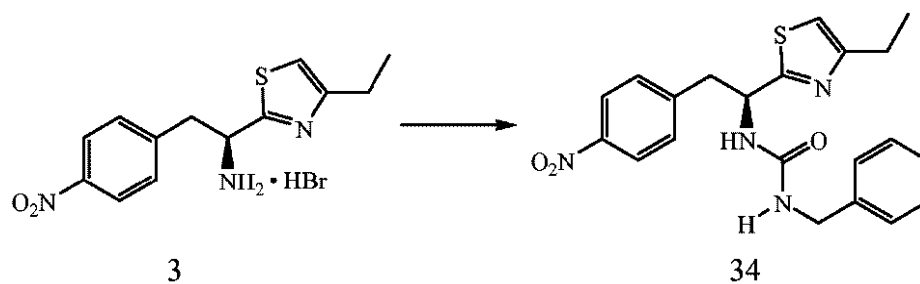
本開示の分類 V I I に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム X I I I に概説し、実施例 1 4 に記載した手順によって調製することができる。

【 0 3 5 3】

スキーム X I I I

【 0 3 5 4】

【化 1 7 1】



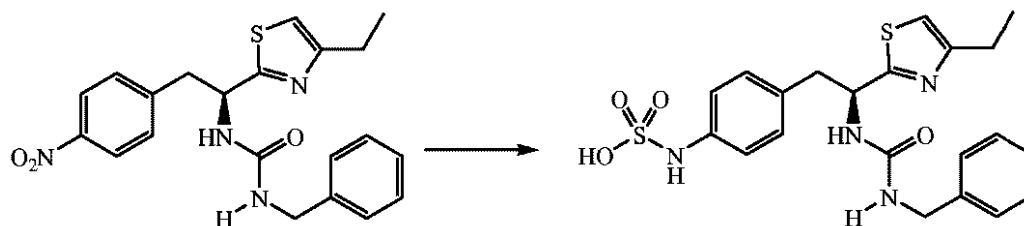
40

試薬および条件：（a）ベンジルイソシアネート、TEA、CH₂Cl₂；室温、18時間。

50

【0355】

【化172】



10

試薬および条件：(b) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0356】

(実施例14)

(S)-4-(2-(3-ベンジルウレイド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(35)

(S)-1-ベンジル-3-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]尿素(34)の調製：1-(S)-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン臭化水素酸塩、3(0.360g、1mmol)および Et_3N (0.42mL、3mmol)の CH_2Cl_2 10mL溶液に、ベンジルイソシアネート(0.12mL、1mmol)を添加する。混合物を室温で18時間攪拌する。生成物を濾過によって単離して、所望の生成物0.425g(収率96%)を得、それをさらなる精製なしに使用する。

20

【0357】

(S)-4-(2-(3-ベンジルウレイド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(35)の調製：(S)-1-ベンジル-3-[1-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]尿素、34(0.425g)を、MeOH(4mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(12mL)に溶解し、 SO_3 -ピリジン(0.220g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.143gをアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 4H), 6.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.27-3.22 (m, 3H), 3.11-3.04 (m, 3H), 2.81 (q, 2H, J = 10.2, 13.0 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 4.5 Hz)。

30

40

以下は、本開示の分類VIIの第1の態様に包含される化合物の非限定的な例である。
4-{[(S)-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)-2-(3-(R)-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ウレイド]エチル}フェニルスルファミン酸： ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.36-7.26 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.12-2.98 (m, 6H), 1.44-1.38 (m, 3H)。

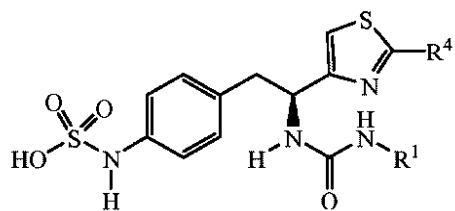
【0358】

50

本開示の分類 V I I の第 2 の態様は、式

【 0 3 5 9 】

【 化 1 7 3 】



10

を有する 2-（チアゾール-4-イル）化合物に関し、R¹ および R⁴ の非限定的な例を、本明細書の以下の表 X V にさらに記載する。

【 0 3 6 0 】

【表 15 - 1】

表XV

No.	R ¹	R ⁴
O585	メチル	メチル
O586	エチル	メチル
O587	n-プロピル	メチル
O588	イソ-プロピル	メチル
O589	フェニル	メチル
O590	ベンジル	メチル
O591	2-フルオロフェニル	メチル
O592	2-クロロフェニル	メチル
O593	チオフェン-2-イル	メチル
O594	チアゾール-2-イル	メチル
O595	オキサゾール-2-イル	メチル
O596	イソオキサゾール-3-イル	メチル
O597	メチル	エチル
O598	エチル	エチル
O599	n-プロピル	エチル
O600	イソ-プロピル	エチル
O601	フェニル	エチル
O602	ベンジル	エチル
O603	2-フルオロフェニル	エチル
O604	2-クロロフェニル	エチル
O605	チオフェン-2-イル	エチル
O606	チアゾール-2-イル	エチル
O607	オキサゾール-2-イル	エチル
O608	イソオキサゾール-3-イル	エチル
O609	メチル	チオフェン-2-イル
O610	エチル	チオフェン-2-イル
O611	n-プロピル	チオフェン-2-イル
O612	イソ-プロピル	チオフェン-2-イル
O613	フェニル	チオフェン-2-イル
O614	ベンジル	チオフェン-2-イル
O615	2-フルオロフェニル	チオフェン-2-イル
O616	2-クロロフェニル	チオフェン-2-イル
O617	チオフェン-2-イル	チオフェン-2-イル
O618	チアゾール-2-イル	チオフェン-2-イル
O619	オキサゾール-2-イル	チオフェン-2-イル
O620	イソオキサゾール-3-イル	チオフェン-2-イル
O621	メチル	チアゾール-2-イル
O622	エチル	チアゾール-2-イル
O623	n-プロピル	チアゾール-2-イル
O624	イソ-プロピル	チアゾール-2-イル
O625	フェニル	チアゾール-2-イル

10

20

30

40

【表 1 5 - 2】

No.	R ¹	R ⁴
O626	ベンジル	チアゾール-2-イル
O627	2-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル
O628	2-クロロフェニル	チアゾール-2-イル
O629	チオフェン-2-イル	チアゾール-2-イル
O630	チアゾール-2-イル	チアゾール-2-イル
O631	オキサゾール-2-イル	チアゾール-2-イル
O632	イソオキサゾール-3-イル	チアゾール-2-イル
O633	メチル	オキサゾール-2-イル
O634	エチル	オキサゾール-2-イル
O635	n-プロピル	オキサゾール-2-イル
O636	イソ-プロピル	オキサゾール-2-イル
O637	フェニル	オキサゾール-2-イル
O638	ベンジル	オキサゾール-2-イル
O639	2-フルオロフェニル	オキサゾール-2-イル
O640	2-クロロフェニル	オキサゾール-2-イル
O641	チオフェン-2-イル	オキサゾール-2-イル
O642	チアゾール-2-イル	オキサゾール-2-イル
O643	オキサゾール-2-イル	オキサゾール-2-イル
O644	イソオキサゾール-3-イル	オキサゾール-2-イル

10

20

30

本開示の分類 V I I の第 2 の態様に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム X I V に概説し、実施例 1 4 に記載した手順によって調製することができる。

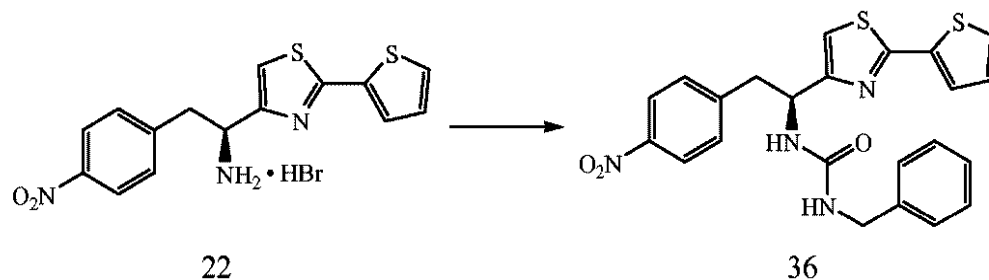
【 0 3 6 2 】

40

スキーム X I V

【 0 3 6 3 】

【化 1 7 4】

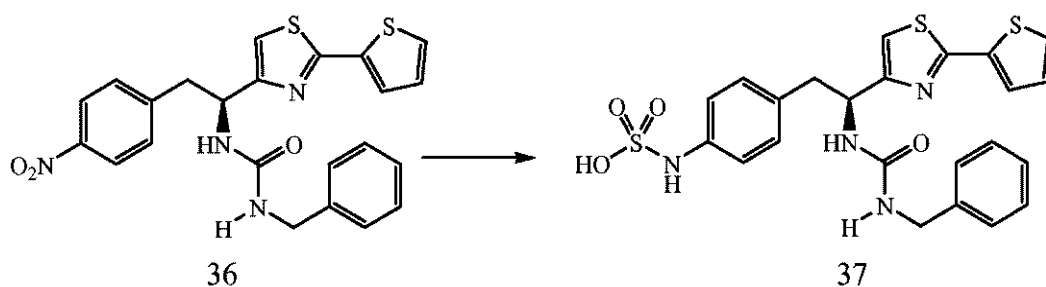


10

試薬および条件：（a）ベンジルイソシアネート、TEA、CH₂Cl₂；室温、18時間。

【0 3 6 4】

【化 1 7 5】



20

試薬および条件：（b）（i）H₂：Pd/C、MeOH；（ii）SO₃-ピリジン、NH₄OH。

【0 3 6 5】

（実施例 1 5）

4-[(S)-2-((3-benzylureido)-2-[[2-((thiophen-2-yl)thiazol-5-yl)methyl]urea]-4-yl)ethyl]phenylsulfamic acid (37)

30

1-benzyl-3-[(S)-2-((4-nitrophenyl)-1-[[2-((thiophen-2-yl)thiazol-5-yl)methyl]urea]-4-yl)ethyl]urea (36) の調製：（S）-2-（4-ニトロフェニル）-1-〔（2-チオフェン-2-イル）チアゾール-4-イル〕エチル〕エタン-アミン臭化水素酸塩、8 および Et₃N（0.42 mL、3 mmol）の DCM 10 mL 溶液に、ベンジルイソシアネート（0.12 mL、1 mmol）を添加する。混合物を室温で 18 時間攪拌する。生成物を濾過によって単離して、所望の生成物 0.445 g（収率 96%）を得、それをさらなる精製なしに使用する。

【0 3 6 6】

4-[(S)-2-((3-benzylureido)-2-[[2-((thiophen-2-yl)thiazol-5-yl)methyl]urea]-4-yl)ethyl]phenylsulfamic acid (37) の調製：1-benzyl-3-[(S)-2-((4-nitrophenyl)-1-[[2-((thiophen-2-yl)thiazol-5-yl)methyl]urea]-4-yl)ethyl]urea、36（0.445 g）を、MeOH（10 mL）および CH₂Cl₂（5 mL）に溶解する。触媒量の Pd/C（10% w/w）を添加し、混合物を水素雰囲気下で 18 時間攪拌する。反応混合物をセライト（商標）ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン（12 mL）に溶解し、SO₃-ピリジン（0.110 g）で処理する。反応物を室温で 5 分間攪拌し、その後 NH₄OH の 7% 溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 0.080 g をアンモニウム塩として得る。¹H NMR（CD₃OD）δ 7.61（d, 1H, J = 2.1 Hz），7.

40

50

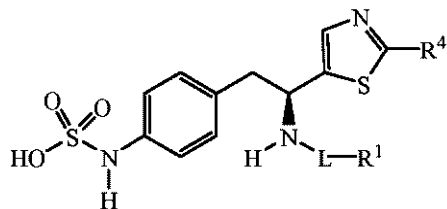
5.8 (d, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$), 7.33–7.22 (m, 4H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.09–6.94 (m, 6H), 5.16 (t, 1H, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.13 (s, 2H), 3.14–3.11 (m, 2H)。

【0367】

本開示の分類 V I I I は、式

【0368】

【化176】



10

を有する 2-（チアゾール-4-イル）に関し、 R^1 、 R^4 および L を、本明細書の以下の表 X V I において本明細書でさらに定義する。

【0369】

20

【表 16-1】

表XVI

No.	R ⁴	L	R ¹
P645	メチル	—SO ₂ —	メチル
P646	エチル	—SO ₂ —	メチル
P647	フェニル	—SO ₂ —	メチル
P648	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	メチル
P649	メチル	—SO ₂ —	トリフルオロメチル
P650	エチル	—SO ₂ —	トリフルオロメチル
P651	フェニル	—SO ₂ —	トリフルオロメチル
P652	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	トリフルオロメチル
P653	メチル	—SO ₂ —	エチル
P654	エチル	—SO ₂ —	エチル
P655	フェニル	—SO ₂ —	エチル
P656	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	エチル
P657	メチル	—SO ₂ —	2, 2, 2-トリフルオロエチル
P658	エチル	—SO ₂ —	2, 2, 2-トリフルオロエチル
P659	フェニル	—SO ₂ —	2, 2, 2-トリフルオロエチル
P660	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	2, 2, 2-トリフルオロエチル
P661	メチル	—SO ₂ —	フェニル
P662	エチル	—SO ₂ —	フェニル
P663	フェニル	—SO ₂ —	フェニル
P664	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	フェニル
P665	メチル	—SO ₂ —	4-フルオロフェニル
P666	エチル	—SO ₂ —	4-フルオロフェニル
P667	フェニル	—SO ₂ —	4-フルオロフェニル
P668	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	4-フルオロフェニル
P669	メチル	—SO ₂ —	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジンを7-イル
P670	エチル	—SO ₂ —	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジンを7-イル
P671	フェニル	—SO ₂ —	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジンを7-イル
P672	チオフェン-2-イル	—SO ₂ —	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジンを7-イル
P673	メチル	—SO ₂ —	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル
P674	エチル	—SO ₂ —	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル
P675	フェニル	—SO ₂ —	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル

10

20

30

40

【0370】

50

【表 16-2】

No.	R ⁴	L	R ¹
P676	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル
P678	メチル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
P679	エチル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
P680	フェニル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
P681	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
P682	メチル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
P683	エチル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
P684	フェニル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
P685	チオフェン-2-イル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
P686	メチル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
P687	エチル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
P688	フェニル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
P689	チオフェン-2-イル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
P690	メチル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
P691	エチル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
P692	フェニル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
P693	チオフェン-2-イル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
P694	メチル	-SO ₂ CH ₂ C H ₂ -	フェニル
P695	エチル	-SO ₂ CH ₂ C H ₂ -	フェニル
P696	フェニル	-SO ₂ CH ₂ C H ₂ -	フェニル
P697	チオフェン-2-イル	-SO ₂ CH ₂ C H ₂ -	フェニル

10

20

30

本開示の分類 V I I I に包含される化合物は、本明細書の以下のスキーム X V に概説し、実施例 16 に記載した手順によって調製することができる。

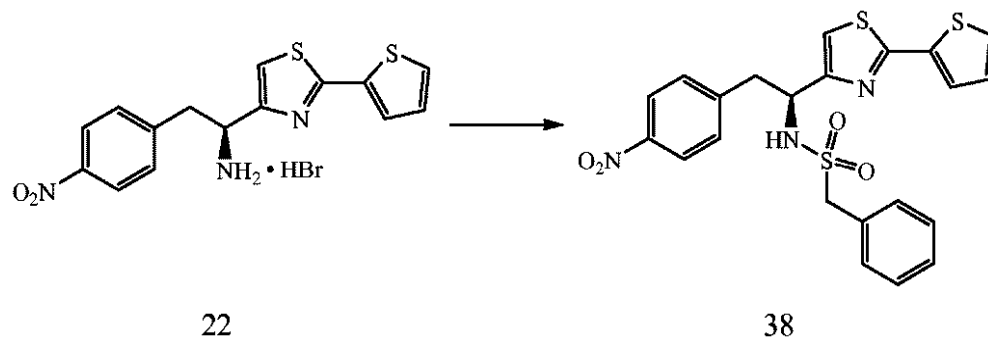
40

【0371】

スキーム X V

【0372】

【化 1 7 7】

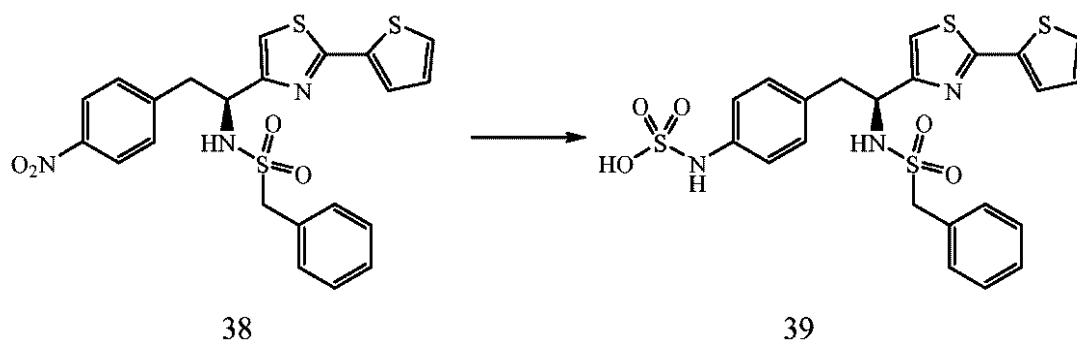


10

試薬および条件：(a) $C_6H_4CH_2SO_2Cl$ 、DIPEA、 CH_2Cl_2 ； $0^\circ C \sim$ 室温、14時間。

【0 3 7 3】

【化 1 7 8】



20

試薬および条件：(b) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0 3 7 4】

(実施例 16)

{4-(S)-[2-フェニルメタンスルホニルアミノ-2-(2-チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)エチル]フェニル}スルファミン酸(39)

(S)-N-{2-(4-ニトロフェニル)-1-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}-1-フェニルメタンスルホンアミド(38)の調製：2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)エチルアミン、8(330mg、0.80mmol)の CH_2Cl_2 (6mL)懸濁液に、 $0^\circ C$ でジイソプロピルエチルアミン(0.30mL、1.6mmol)を添加し、その後塩化フェニルメタンスルホニル(167mg、0.88mmol)を添加する。反応混合物を、室温で14時間攪拌する。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄した後にブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮する。得られた残渣をシリカで精製して、所望の生成物210mgを白色固体として得る。

40

【0 3 7 5】

{4-(S)-[2-フェニルメタンスルホニルアミノ-2-(2-チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)エチル]フェニル}スルファミン酸(39)の調製：(S)-N-{2-(4-ニトロフェニル)-1-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}-1-フェニルメタンスルホンアミド、38(210mg、0.41mmol)を、MeOH(4mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッ

50

ドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン（12 mL）に溶解し、 SO_3 -ピリジン（197 mg、1.23 mmol）で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.060 gをアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR（300 MHz, MeOH-d_4 ） δ 7.52–7.63（m, 6.70–7.28（m, 1H）, 4.75（t, J = 7.2 Hz, 1H）, 3.95–4.09（m, 2H）, 3.20（dd, J = 13.5および7.8 Hz, 1H）, 3.05（dd, J = 13.5および7.8 Hz, 1H）。1013770。

【0376】

10

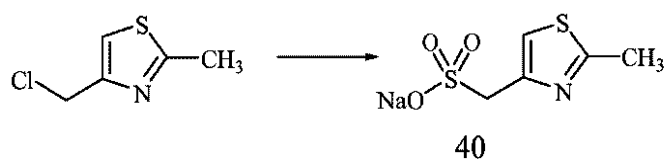
スキームXVのステップ（a）で使用するための中間体は、本明細書の以下のスキームXVIに概説し、実施例17に記載した手順によって好都合に調製することができる。

【0377】

スキームXVI

【0378】

【化179】

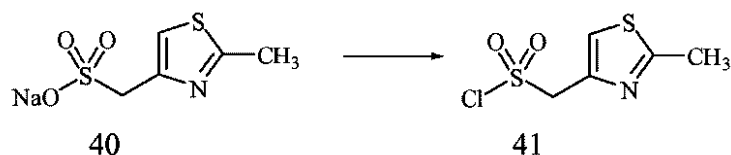


20

試薬および条件：（a） Na_2SO_3 、 H_2O ；200℃のマイクロ波、20分。

【0379】

【化180】



30

試薬および条件：（b） PCl_5 、 POCl_3 ；50℃、3時間。

【0380】

（実施例17）

塩化（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンスルホン（41）

（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンスルホン酸ナトリウム（40）の調製：4-クロロメチル-2-メチルチアゾール（250 mg、1.69 mmol）を H_2O （2 mL）に溶解し、亜硫酸ナトリウム（224 mg、1.78 mmol）で処理する。反応混合物を、200℃で20分間、マイクロ波照射にかける。反応混合物を H_2O （30 mL）で希釈し、 EtOAc （2×25 mL）で洗浄する。水層を濃縮して、所望の生成物0.368 gを黄色固体として得る。LC/MS ESI+ 194（M+1、遊離酸）。

40

【0381】

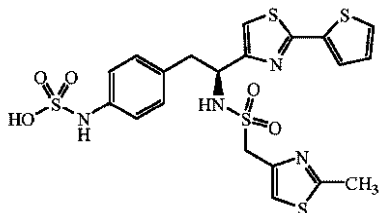
塩化（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンスルホン（41）の調製：（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンスルホン酸ナトリウム、40（357 mg、1.66 mmol）をオキシ塩化リン（6 mL）に溶解し、五塩化リン（345 mg、1.66 mmol）で処理する。反応混合物を50℃で3時間攪拌し、次いで室温に冷却する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 （40 mL）に再溶解し、飽和 NaHCO_3 およ

50

びブラインで洗浄する。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、所望の生成物 0.095 g を褐色油として得る。LC/MS ESI + 211 (M + 1)。中間体は、さらなる精製の必要なしにスキーム IX に従って進めるのに十分な純度で得られる。

【0382】

【化181】



10

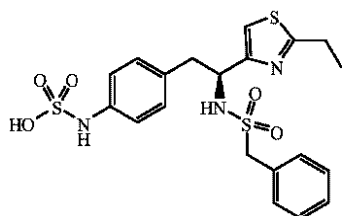
4-[(S)-2-[(2-methylthiazol-4-yl)methyl]phenylsulfonamido]-2-[[2-((4-methylthiazol-2-yl)methyl)sulfonyl]phenyl]ethyl]phenylsulfonamide: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.71–7.66 (m, 2H), 7.27–7.10 (m, 7H), 4.87 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.30–4.16 (q, 2H, $J = 13.2$ Hz), 3.34–3.13 (m, 2H), 2.70 (s, 3H).

20

以下は、本開示の分類 VII I に包含される化合物の非限定的な例である。

【0383】

【化182】



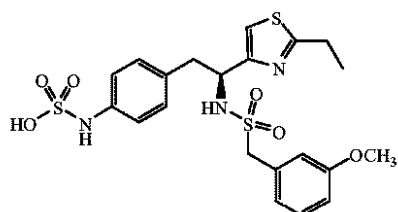
30

{4-(S)-[2-phenylmetanesulfonylaminophenyl]-2-((2-ethylthiazol-4-yl)methyl)ethyl]phenyl}-sulfonamide: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.27–7.32 (m, 3H), 7.16–7.20 (m, 3H), 7.05–7.6 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.70 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.91–4.02 (m, 2H), 2.95–3.18 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

40

【0384】

【化183】



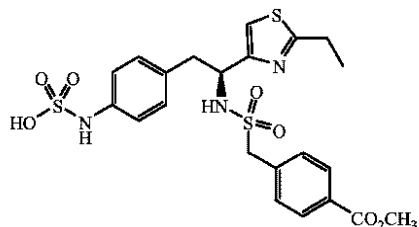
50

{4-(S)-[2-(3-メトキシフェニル)メタンスルホニルアミノ-2-(2-エチルチアゾール-4-イル)エチル]フェニル}スルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94-7.08 (m, 4H), 6.88-6.94 (m, 3H), 6.75-6.80 (m, 1H), 4.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90-4.0 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95-3.16 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0385】

【化184】

10



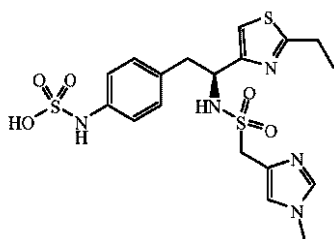
20

(S)-4-{[1-(2-エチルチアゾール-4-イル)-2-(4-スルホアミノフェニル)エチルスルファモイル]メチル}-安息香酸メチルエステル：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.90-7.94 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.97-7.00 (m, 2H), 4.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95-4.08 (4, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.80-3.50 (m, 4H), 1.38-1.44 (m, 3H).

【0386】

【化185】

30

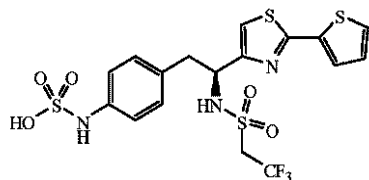


40

(S)-4-[2-(2-エチルチアゾール-4-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド)エチル]-フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.54 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 4H), 4.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.98-3.14 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 9.3および15.0 Hz, 1H), 1.39 (q, J = 7.5 Hz, 3H).

【0387】

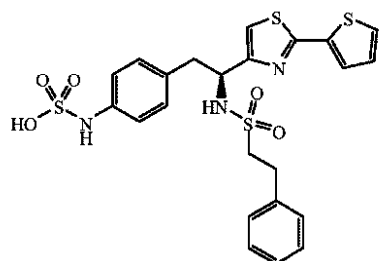
【化 1 8 6】



4- { (S) - 2 - [2 - (チオフエン-2-イル) チアゾール-4-イル] - 2 - (2, 2-トリフルオロエチルスルホンアミド) - エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.62-7.56 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 5H), 4.84 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.32-3.03 (m, 2H).

【0388】

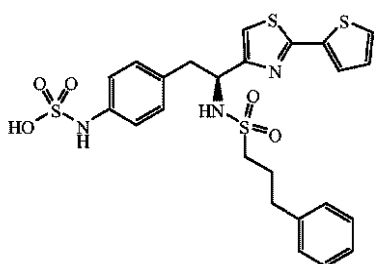
【化 1 8 7】



{ 4 - (S) - [2 - (フェニルエタンスルホンルアミノ) - 2 - (2チオフエン-2-イルチアゾール-4-イル) エチル] - フェニル } スルファミン酸 : ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.62 (m, 2H), 7.04-7.19 (m, 9H), 6.94-6.97 (m, 2H), 4.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.11 (dd, $J = 13.5$ および 7.8 Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 4H).

【0389】

【化 1 8 8】

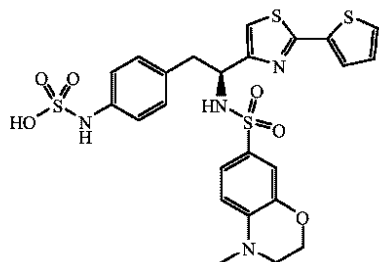


{ 4 - (S) - [3 - (フェニルプロパンスルホンルアミノ) - 2 - (2チオフエン-2-イルチアゾール-4-イル) エチル] - フェニル } スルファミン酸 : ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.62 (m, 2H), 6.99-7.17 (m, 10H), 4.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H),

1 H), 3.21 (dd, $J = 13.5$ および 7.2 Hz, 1 H), 3.02 (dd, $J = 13.5$ および 7.2 Hz, 1 H), 2.39–2.64 (m, 4 H), 1.65–1.86 (m, 2 H).

【0390】

【化189】



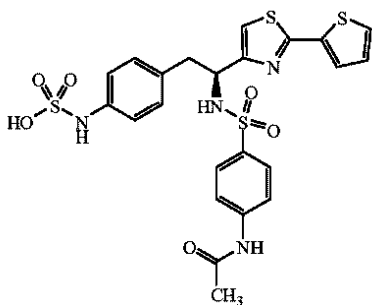
10

(S)-{4-[2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-スルホニルアミノ)-2-(2-チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)エチル]フェニル}スルファミン酸: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.13–7.10 (m, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.93–6.88 (m, 3 H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.20–4.08 (m, 2 H), 3.14–3.00 (m, 4 H), 2.69 (s, 3 H).

20

【0391】

【化190】



30

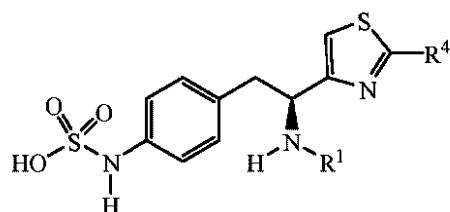
4-{(S)-2-((4-アセトアミドフェニルスルホンアミド)-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.67–7.52 (m, 6 H), 7.24–7.23 (m, 1 H), 7.12–7.09 (m, 3 H), 7.02–6.99 (m, 2 H), 4.70 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.25–3.00 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H).

40

本開示の分類 I X の第 1 の態様は、式

【0392】

【化 1 9 1】



10

を有する化合物に関し、本明細書の以下の表 X V I I にさらに記載の通り、R¹ は置換または非置換のヘテロアリールであり、R⁴ は C₁ ~ C₆ 直鎖、分枝鎖または環式アルキルである。

【0 3 9 3】

【表 17-1】

表XVII

No.	R ⁴	R ¹
Q698	-CH ₃	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
Q699	-CH ₃	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル]チアゾール-5-イル
Q700	-CH ₃	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
Q701	-CH ₃	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
Q702	-CH ₃	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾール-2-イル
Q703	-CH ₃	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル
Q704	-CH ₃	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
Q705	-CH ₃	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
Q706	-CH ₃	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q707	-CH ₃	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q708	-CH ₃	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q709	-CH ₃	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q710	-CH ₃	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
Q711	-CH ₃	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q712	-CH ₃	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q713	-CH ₂ CH ₃	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
Q714	-CH ₂ CH ₃	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル]チアゾール-5-イル
Q715	-CH ₂ CH ₃	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
Q716	-CH ₂ CH ₃	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
Q717	-CH ₂ CH ₃	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾール-2-イル
Q718	-CH ₂ CH ₃	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル
Q719	-CH ₂ CH ₃	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
Q720	-CH ₂ CH ₃	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
Q721	-CH ₂ CH ₃	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q722	-CH ₂ CH ₃	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q723	-CH ₂ CH ₃	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q724	-CH ₂ CH ₃	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q725	-CH ₂ CH ₃	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
Q726	-CH ₂ CH ₃	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q727	-CH ₂ CH ₃	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q728	シクロプロピル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル

10

20

30

40

【0394】

【表 17-2】

No.	R ⁴	R ¹
Q729	シクロプロピル	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル]チアゾール-5-イル
Q730	シクロプロピル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
Q731	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
Q732	シクロプロピル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾール-2-イル
Q733	シクロプロピル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル
Q734	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
Q735	シクロプロピル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
Q736	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q737	シクロプロピル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q738	シクロプロピル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q739	シクロプロピル	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
Q740	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
Q741	シクロプロピル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
Q742	シクロプロピル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル

10

20

R¹の置換または非置換のチアゾール-4-イル単位を含む分類IXの第1の態様による化合物は、本明細書の以下のスキームXVIIに概説し、実施例18に記載した手順によって調製することができる。

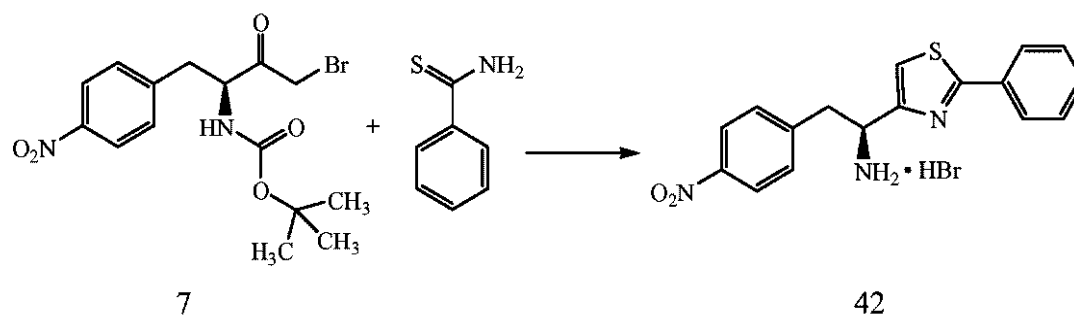
【0395】

スキームXVII

【0396】

【化192】

30

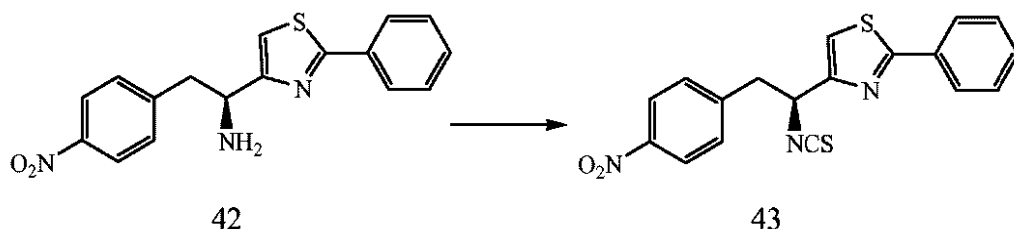


40

試薬および条件：(a) CH₃CN、還流；24時間。

【0397】

【化 1 9 3】

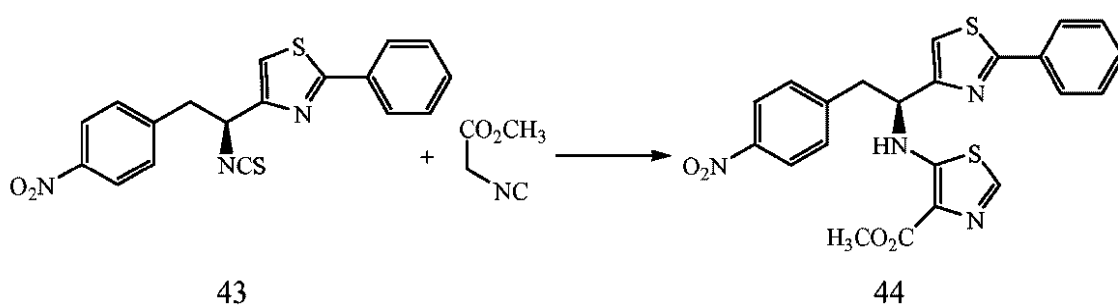


10

試薬および条件：（b）チオホスゲン、 CaCO_3 、 CCl_4 、 H_2O ；室温、18時間。

【0 3 9 8】

【化 1 9 4】

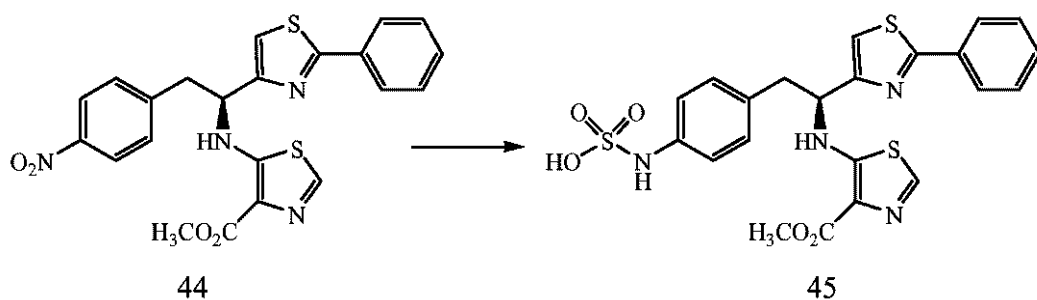


20

試薬および条件：（c） KOtBu 、THF；室温、2時間。

【0 3 9 9】

【化 1 9 5】



30

試薬および条件：（d）（i） $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 EtOH ；還流、4時間、（ii） SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0 4 0 0】

（実施例 18）

（S）-4-（2-（2-フェニルチアゾール-4-イル）2-（4-（メトキシカルボニル）チアゾール-5-イルアミノ）エチル）フェニルスルファミン酸（45）

（S）-2-（4-ニトロフェニル）-1-（2-フェニルチアゾール-4-イル）エタンアミン臭化水素酸塩（42）の調製：（S）-tert-ブチル 4-ブロモ-1-（4-ニトロフェニル）-3-オキソブタン-2-イルカルバメート、7（1.62 g、4.17 mmol）およびチオベンズアミド（0.63 g、4.60 mmol）の CH_3CN （5 mL）中混合物を、24時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル（50 mL）を溶液に添加する。形成した沈殿物を濾過によって収集する。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物 1.2 g（収率 67%）を得る。LC/MS ESI+

50

326 (M+1)。

【0401】

(S)-4-(1-イソチオシアナト-2-(4-ニトロフェニル)エチル)-2-フェニルチアゾール(43)の調製：(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エタンアミン臭化水素酸塩、42(726mg、1.79mmol)およびCaCO₃(716mg、7.16mmol)のH₂O(2mL)溶液に、CCl₄(3mL)を添加し、その後チオホスゲン(0.28mL、3.58mmol)を添加する。反応物を室温で18時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂および水で希釈する。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して残渣を得、それをシリカ(CH₂Cl₂)で精製して、所望の生成物480mg(73%)を黄色固体として得る。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.15(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.97-7.99(m, 2H), 7.43-7.50(m, 3H), 7.34(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15(d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.40-5.95(m, 1H), 3.60(dd, J = 13.8および6.0 Hz, 1H), 3.46(dd, J = 13.8および6.0 Hz)。

10

【0402】

(S)-メチル5-[1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)-エチルアミノ]チアゾール-4-カルボキシレート(44)の調製：カリウムtert-ブトキシド(89mg、0.75mmol)のTHF(3mL)懸濁液に、メチルイソシアノアセテート(65μL、0.68mmol)を添加し、その後(S)-2-フェニル-4-(1-イソチオシアナト-2-(4-ニトロフェニル)エチル)チアゾール、43(250mg、0.68mmol)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃に注ぐ。混合物をEtOAc(3×25mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮する。粗残渣をシリカで精製して、所望の生成物323mg(収率約100%)をわずかに黄色の固体として得る。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.13(m, 2H), 7.95-7.98(m, 3H), 7.84(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44-7.50(m, 3H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.96(d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.71-4.78(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.60(dd, J = 13.8および6.0 Hz, 1H), 3.45(dd, J = 13.8および6.0 Hz, 1H)。

20

30

【0403】

(S)-4-(2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-2-(4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イルアミノ)エチル)フェニルスルファミン酸(45)の調製：(S)-メチル5-[1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)-エチルアミノ]チアゾール-4-カルボキシレート、44(323mg、0.68mmol)および塩化スズ(II)(612mg、2.72mmol)をEtOHに溶解し、溶液を還流させる。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣をEtOAcに溶解する。NaHCO₃の飽和溶液を添加し、溶液を1時間攪拌する。有機層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して残渣を得、それをピリジン(10mL)に溶解し、SO₃-ピリジン(130mg、0.82mmol)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.071gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR(300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.97-8.00(m, 3H), 7.48-7.52(m, 3H), 7.22(s, 1H), 7.03-7.13(m, 4H), 4.74(t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.

40

50

8.8 (s, 3H), 3.28–3.42 (m, 2H).

R¹の置換または非置換のチアゾール-2-イル単位を含む分類IXの第1の態様の化合物は、本明細書の以下のスキームXVIIIIに概説し、実施例19に記載した手順によって調製することができる。中間体46は、チオフエン-2-カルボチオ酸アミドをシクロプロパン-カルボチオ酸アミドに置き換えることによって、スキームIIおよび実施例2に従って調製することができる。

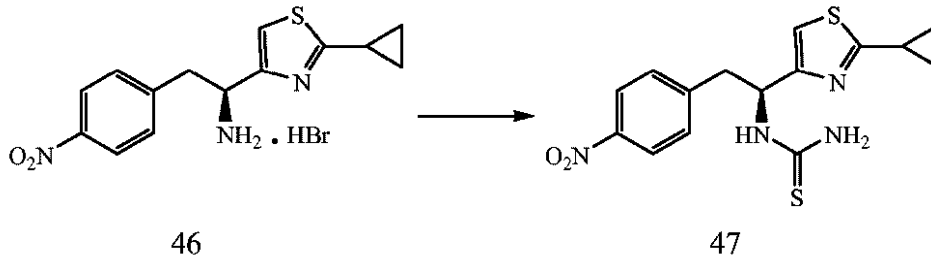
【0404】

スキームXVIIII

【0405】

【化196】

10

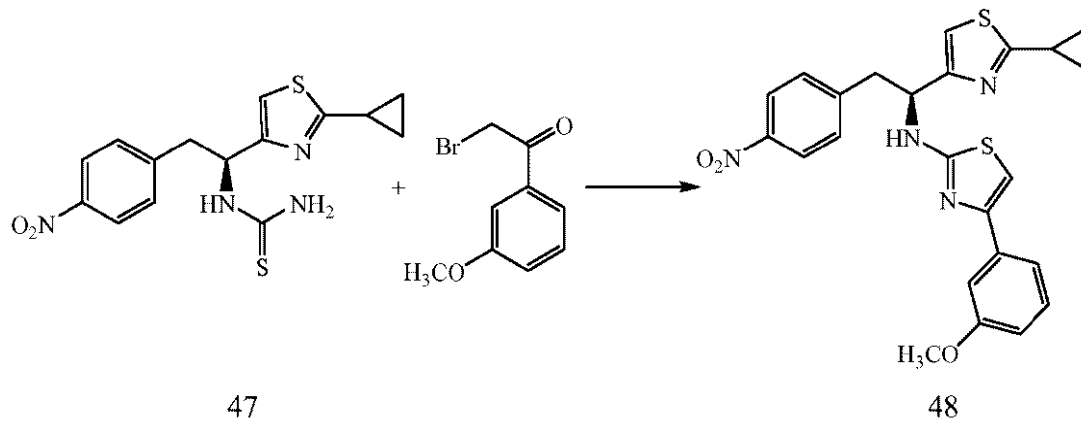


20

試薬および条件：(a) チオホスゲン、CaCO₃、CCl₄/H₂O；室温、18時間。

【0406】

【化197】



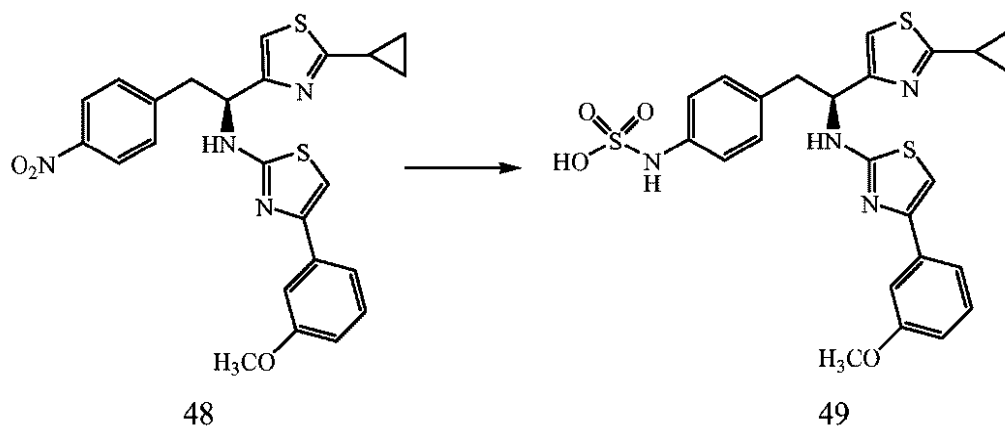
30

試薬および条件：(b) CH₃CN、還流、24時間。

【0407】

40

【化 198】



10

試薬および条件：(c) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0408】

(実施例19)

4-{(S)-2-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-[4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルアミノ]エチル}フェニルスルファミン酸(49)

20

(S)-1-(1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル)-チオ尿素(47)の調製：(S)-1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エタン-アミン臭化水素酸塩、32(4.04g、10.9mmol)および $CaCO_3$ (2.18g、21.8mmol)の CCl_4 /水(25mL/20mL)溶液に、チオホスゲン(1.5g、13.1mmol)を添加する。反応物を室温で18時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 および水で希釈する。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して残渣を得、それをその後アンモニア(1, 4-ジオキサン中0.5M、120mL)で処理し、それをシリカで精製して、所望の生成物2.90gを赤色-褐色固体として得る。LC/MS ESI-347(M-1)。

30

【0409】

(S)-4-(3-メトキシベンジル)-N-(1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル)チアゾール-2-アミン(48)の調製：(S)-1-(1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル)-チオ尿素、47(350mg、1.00mmol)および2-プロモ-3'-メトキシ-アセトフェノン(253mg、1.10mmol)を、 CH_3CN 3mL中で混合し、24時間加熱還流する。混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、生成物0.172gを黄色固体として得る。LC/MS ESI+ 479(M+1)。

40

【0410】

4-{(S)-2-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-[4-(3-メトキシフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]エチル}フェニルスルファミン酸(49)の調製：(S)-4-(3-メトキシベンジル)-N-(1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル)チアゾール-2-アミン、48(0.172g)をMeOH 10mLに溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン5mLに溶解し、 SO_3 -ピリジン(114mg)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後

50

NH₄OHの7%溶液10mLを添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.033gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.33–7.22 (m, 3H), 7.10–6.97 (m, 5H), 6.84–6.80 (m, 2H), 5.02 (t, 1H, J=6.9 Hz), 3.82 (s, 1H), 3.18 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.36 (q, 1H, J=4.6 Hz), 1.20–1.13 (m, 2H), 1.04–0.99 (m, 2H)。

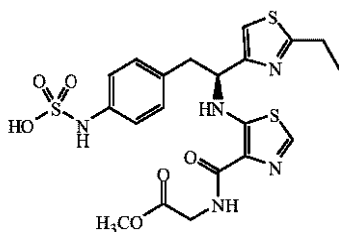
【0411】

以下は、分類IXの第1の態様に包含される化合物の非限定的な例である。

10

【0412】

【化199】



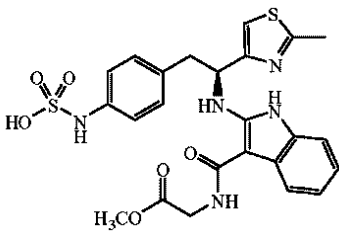
20

(S)-4-(2-(4-(2-(2-(2-methoxy-2-oxoethyl) carbamoyl) thiazol-5-yl) amino) 2-(2-ethylthiazol-4-yl) ethyl) phenyl sulfonamide: ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.08–7.10 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.14–3.28 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0413】

30

【化200】



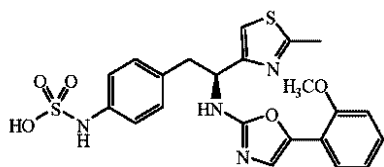
40

(S)-4-(2-{5-[1-N-(2-(2-methoxy-2-oxoethyl) carbamoyl)-1-H-indol-3-yl] oxazolo-2-yl} amino) 2-(2-ethylthiazol-4-yl) ethyl) phenyl sulfonamide: ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18–7.29 (m, 4H), 7.02–7.16 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.04–5.09 (m, 1H), 4.85 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 13.5および8.1 Hz, 1H), 3.10 (m, J = 13.5および8.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

【0414】

50

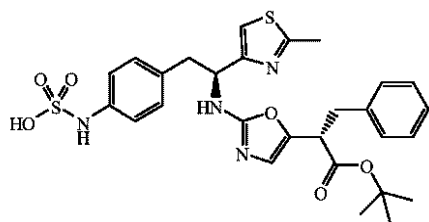
【化 2 0 1】



4-((S)-2-((5-((2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルアミノ)-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.52 (dd, J = 7.5 および 1.2 Hz, 1H), 6.95-7.24 (m, 10H), 5.04-5.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 13.8 および 8.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.8 および 8.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H).

【0 4 1 5】

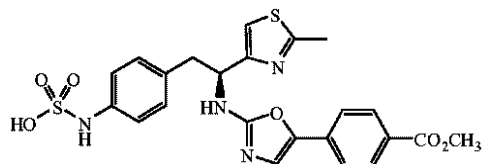
【化 2 0 2】



4-((S)-2-((5-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル)オキサゾール-2-イルアミノ)-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.03-7.27 (m, 10 H), 6.50 (s, 1 H), 4.95-5.00 (m, 1 H), 4.76 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.22 (dd, J = 14.1 および 6.9 Hz, 1 H), 3.00-3.10 (m, 2 H), 2.90 (dd, J = 14.1 および 6.9 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0 4 1 6】

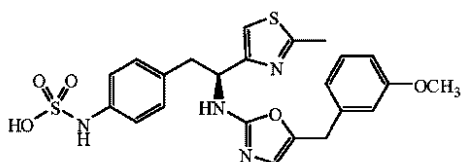
【化 2 0 3】



(S)-{4-[[2-[[5-(4-メトキシカルボニル)フェニル]オキサゾール-2-イルアミノ]-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)エチル)]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 6.83 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 3H).

【 0 4 1 7 】

【 化 2 0 4 】

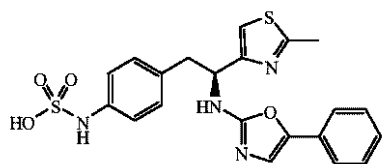


10

(S) - 4 - (2 - (5 - (3 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル) オ キ サ ゾ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ) - 2 - (2 - メ チ ル チ ア ザ ー ル - 4 - イ ル) エ チ ル) フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.03-7.28 (m, 8H), 6.79-6.83 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.99-5.06 (m, 2H), 4.41 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.71 (s, 3H).

【 0 4 1 8 】

【 化 2 0 5 】



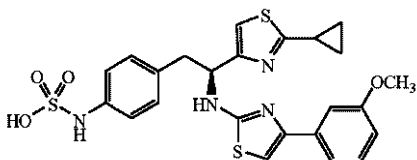
20

(S) - 4 - (2 - (2 - メ チ ル チ ア ザ ー ル - 4 - イ ル) 2 - (5 - フ ェ ニ ル オ キ サ ゾ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ) エ チ ル) フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 13.8および6.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.8および6.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

30

【 0 4 1 9 】

【 化 2 0 6 】



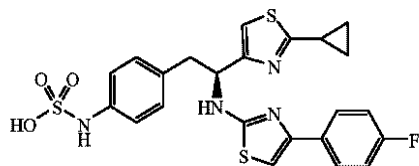
40

4 - ((S) - 2 - (2 - シ ク ロ プ ロ ピ ル チ ア ザ ー ル - 4 - イ ル) - 2 - (4 - (3 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) チ ア ザ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ) エ チ ル) フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.33-7.22 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 5H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.02 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 3.82 (s, 1H), 3.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.36 (q, 1H, J = 4.6 Hz), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H).

【 0 4 2 0 】

50

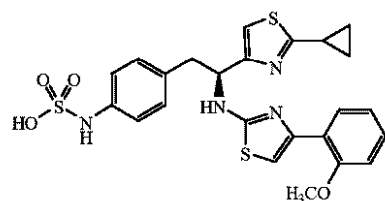
【化 2 0 7】



(S)-4-((2-((2-cyclopropylthiazol-4-yl)ethyl)amino)phenyl)sulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.79–7.74 (m, 2H), 7.14–7.03 (m, 7H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.08 (t, 1H, $J=6.6$ Hz), 3.29–3.12 (m, 2H), 2.40 (q, 2.40, $J=5.1$ Hz), 1.23–1.18 (m, 2H), 1.08–1.02 (m, 2H).

【0 4 2 1】

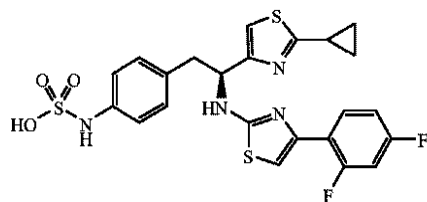
【化 2 0 8】



4-((S)-2-((2-cyclopropylthiazol-4-yl)ethyl)amino)phenyl)sulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.89–7.87 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.10–6.96 (m, 8H), 5.03 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.90 (s, 1H), 3.19 (q, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.38 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 1.21–1.14 (m, 2H), 1.06–1.00 (m, 2H).

【0 4 2 2】

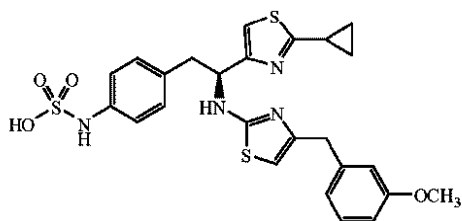
【化 2 0 9】



4-((S)-2-((2-cyclopropylthiazol-4-yl)ethyl)amino)phenyl)sulfamic acid: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.06–8.02 (q, 2H, $J=6.9$ Hz), 7.12–6.95 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 5.11 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.22–3.15 (m, 2H), 2.38 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 1.22–1.15 (m, 2H), 1.06–1.02 (m, 2H).

【 0 4 2 3 】

【 化 2 1 0 】



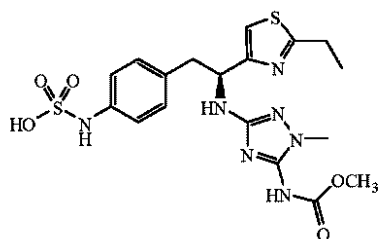
10

(S) - 4 - (2 - (4 - (3 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル) チ ア ゾ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ) - 2 - (2 - シ ク ロ プ ロ ピ ル チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル) エ チ ル) フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (CD₃OD) : δ 7.22-7.17 (m, 3H), 7.09-6.97 (m, 5H), 6.78-6.66 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.35 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H).

【 0 4 2 4 】

【 化 2 1 1 】

20



(S) - { 5 - [1 - (2 - エ チ ル チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル) - 2 - (4 - ス ル ホ ア ミ ノ フ ェ ニ ル) エ チ ル ア ミ ノ] - 2 - メ チ ル - 2 H - [1 , 2 , 4] ト リ ア ゾ ー ル - 3 - イ ル } カ ル バ ミ ン 酸 メ チ ル エ ス テ ル : ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 6.97-7.08 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=13.5$ および 6.3 Hz, 1H), 3.02-3.07 (m, 3H), 1.40 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

30

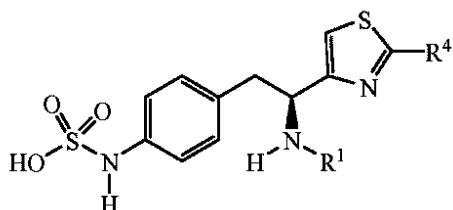
【 0 4 2 5 】

本開示の分類Vの第2の態様は、式

【 0 4 2 6 】

【 化 2 1 2 】

40



を有する化合物に関し、本明細書の以下の表XV I I I にさらに記載の通り、 R^1 は置換

50

または非置換のヘテロアリアルであり、 R^4 は置換または非置換のフェニルおよび置換または非置換のヘテロアリアルである。

【0427】

【表18-1】

表XVIII

No.	R^4	R^1
R74 3	フェニル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
R74 4	フェニル	4-[(2-メトキシ-2-オキシエチル)カルバモイル]チアゾール-5-イル
R74 5	フェニル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-1-H-インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
R74 6	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
R74 7	フェニル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾール-2-イル
R74 8	フェニル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル
R74 9	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
R75 0	フェニル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
R75 1	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
R75 2	フェニル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
R75 3	フェニル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
R75 4	フェニル	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
R75 5	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
R75 6	フェニル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
R75 7	フェニル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
R75 8	チオフェン-2-イル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
R75 9	チオフェン-2-イル	4-[(2-メトキシ-2-オキシエチル)カルバモイル]チアゾール-5-イル
R76	チオフェン-2-イル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-1-H-

10

20

30

40

【0428】

【表 18-2】

No.	R ⁴	R ¹
0		ーインドールー3ーイル]オキサゾールー2ーイル
R76 ₁	チオフエンー2ーイル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾールー2ーイル
R76 ₂	チオフエンー2ーイル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾールー2ーイル
R76 ₃	チオフエンー2ーイル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾールー2ーイル
R76 ₄	チオフエンー2ーイル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾールー2ーイル
R76 ₅	チオフエンー2ーイル	5-(4-フェニル)オキサゾールー2ーイル
R76 ₆	チオフエンー2ーイル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル
R76 ₇	チオフエンー2ーイル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル
R76 ₈	チオフエンー2ーイル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾールー2ーイル
R76 ₉	チオフエンー2ーイル	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾールー2ーイル
R77 ₀	チオフエンー2ーイル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾールー2ーイル
R77 ₁	チオフエンー2ーイル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル
R77 ₂	チオフエンー2ーイル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾールー2ーイル
R77 ₃	シクロプロピル	4-(メトキシカルボニル)チアゾールー5ーイル
R77 ₄	シクロプロピル	4-[(2-メトキシ-2-オキシエチル)カルバモイル]チアゾールー5ーイル
R77 ₅	シクロプロピル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-1-Hーインドールー3ーイル]オキサゾールー2ーイル
R77 ₆	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾールー2ーイル
R77 ₇	シクロプロピル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾールー2ーイル
R77 ₈	シクロプロピル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾールー2ーイル
R77 ₉	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾールー2ーイル
R78 ₀	シクロプロピル	5-(4-フェニル)オキサゾールー2ーイル
R78 ₁	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル
R78 ₂	シクロプロピル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル
R78 ₃	シクロプロピル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾールー2ーイル

【表 18-3】

No.	R ⁴	R ¹
R78 4	シクロプロピル	5-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
R78 5	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
R78 6	シクロプロピル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
R78 7	シクロプロピル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル

10

R¹の置換または非置換のチアゾール-4-イル単位を含む分類I Xの第2の態様の化合物は、スキームX I X、X XおよびX X Iに概説し、本明細書の以下の実施例20、21および22に記載の手順によって調製することができる。

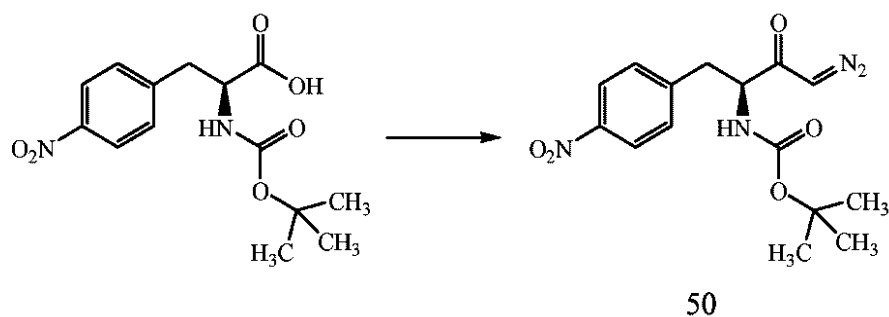
【 0 4 3 0 】

スキーム $X \rightarrow X$

【 0 4 3 1 】

【化 2 1 3】

20

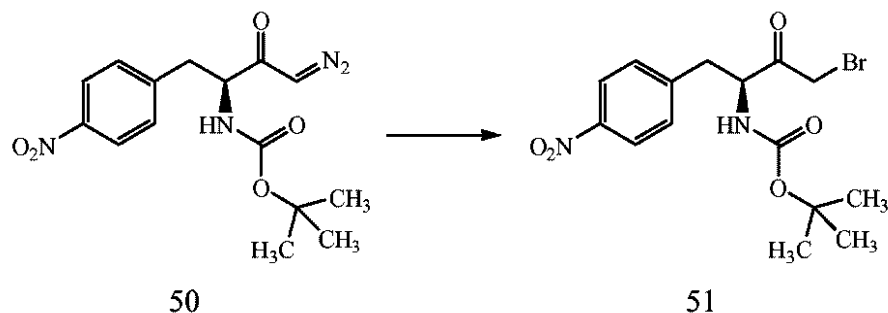


30

試薬および条件：（a）（i）（イソブチル）O C O C l、E t₃ N、T H F；0℃、20分。（i i）C H₃ N₂；0℃～室温、3時間。

【 0 4 3 2 】

【化 2 1 4】

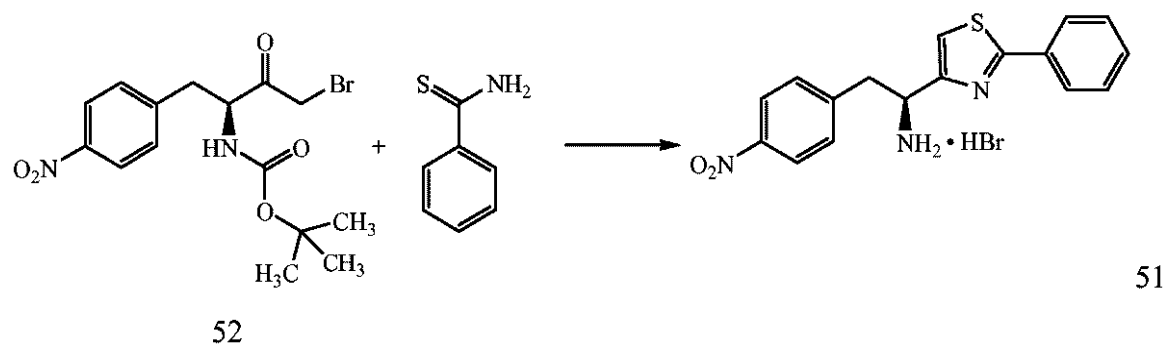


40

試薬および条件：(b) 48% HBr、THF；0℃、1.5時間。

【 0 4 3 3 】

【化 2 1 5】

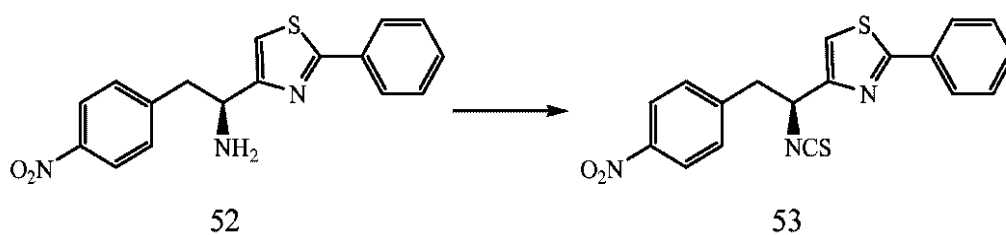


10

試薬および条件：(c) CH_3CN ；還流、2 時間。

【0 4 3 4】

【化 2 1 6】

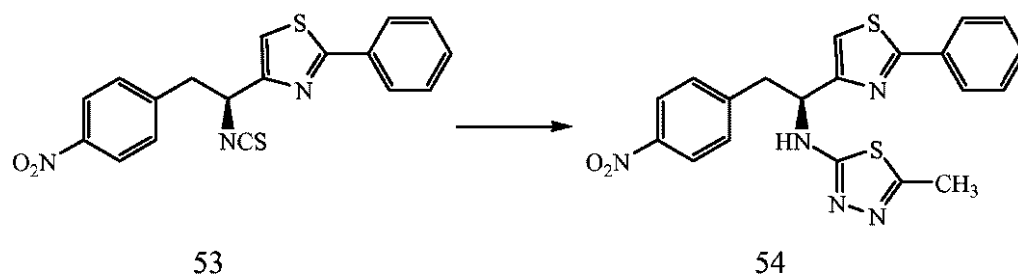


20

試薬および条件：(d) チオホスゲン、 CaCO_3 、 CCl_4 、 H_2O ；室温、1 8 時間。

【0 4 3 5】

【化 2 1 7】



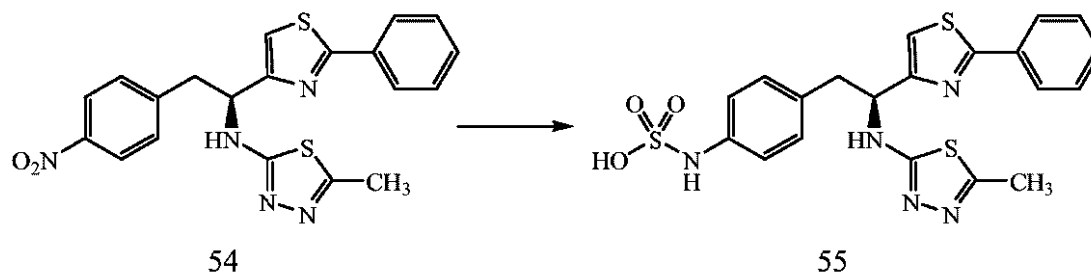
30

試薬および条件：(e) (i) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 EtOH ；還流、2 時間。(ii) POCl_3 、室温、1 8 時間；5 0 °C。2 時間。

【0 4 3 6】

40

【化 2 1 8】



10

試薬および条件：(f) (i) H_2 : Pd/C、MeOH；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0437】

(実施例20)

(S)-4-(2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(55)

[3-ジアゾ-1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソ-プロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(50)の調製：0℃の2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-プロピオン酸(1.20g、4.0mmol)のTHF(20mL)溶液に、トリエチルアミン(0.61mL、4.4mmol)を滴下添加した後、イソブチルクロロホルメート(0.57mL、4.4mmol)を滴下添加する。反応混合物を0℃で20分間攪拌し、次いで濾過する。濾液を、ジアゾメタン(約16mmol)のエーテル溶液で0℃において処理する。反応混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮する。残渣をEtOAcに溶解し、水およびブラインで逐次的に洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮する。得られた残渣をシリカ(ヘキサン/EtOAc 2:1)で精製して、所望の生成物1.1g(収率82%)をわずかに黄色の固体として得る。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 13.8および6.6, 1H), 3.06 (dd, J = 13.5および6.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

20

30

【0438】

[3-プロモ-1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソ-プロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(51)の調製：0℃の[3-ジアゾ-1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソ-プロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、50(0.350g、1.04mmol)のTHF(5mL)溶液に、48% HBr水溶液(0.14mL、1.25mmol)を滴下添加する。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、0℃において飽和 Na_2CO_3 水溶液でクエンチする。混合物をEtOAc(3×25mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物0.400gを得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用する。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

40

【0439】

(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エタナミン臭化水素酸塩(52)の調製：[3-プロモ-1-(4-ニトロベンジル)

50

ー2ーオキソープロピル]ーカルバミン酸tertーブチルエステル、51 (1.62 g、4.17 mmol) およびベンゾチオアミド (0.630 g、4.59 mmol) の CH_3CN (5 mL) 中混合物を、24時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (50 mL) を溶液に添加し、形成した沈殿物を濾過によって収集する。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物 1.059 g (63%) を得る。ESI+MS 326 (M+1)。

【0440】

(S)ー4ー[1ーイソチオシアナトー2ー(4ーニトロフェニル)ーエチル]ー2ーフェニルチアゾール (53) の調製：(S)ー2ー(4ーニトロフェニル)ー1ー(2ーフェニルチアゾールー4ーイル)エタンアミン臭化水素酸塩、52 (2.03 g、5 mmol) および CaCO_3 (1 g、10 mmol) の CCl_4 /水 (10:7.5 mL) 溶液に、チオホスゲン (0.46 mL、6 mmol) を添加する。反応物を室温で18時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 および水で希釈する。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮して残渣を得、それをシリカ (CH_2Cl_2) で精製して、所望の生成物 1.71 g (収率93%) を得る。ESI+MS 368 (M+1)。

10

【0441】

(S)ー5ーメチルーNー[2ー(4ーニトロフェニル)ー1ー(2ーフェニルチアゾールー4ーイル)エチル]ー1, 3, 4ーチアジアゾールー2ーアミン (54) の調製：(S)ー4ー[1ーイソチオシアナトー2ー(4ーニトロフェニル)ーエチル]ー2ーフェニルチアゾール、53 (332 mg、0.876 mmol) および酢酸ヒドラジド (65 mg、0.876 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液を、2時間還流する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を POCl_3 (3 mL) に溶解し、得られた溶液を室温で18時間攪拌した後、溶液を 50°C に2時間加熱する。溶媒を真空中で除去し、残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、約8のpHを維持するまで、得られた溶液を1NのNaOHで処理する。溶液を EtOAc で抽出する。合わせた水層を EtOAc で洗浄し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 0.345 g (収率93%) を黄色固体として得る。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.49 (s, 3H). ESI+MS 424 (M+1)。

20

30

【0442】

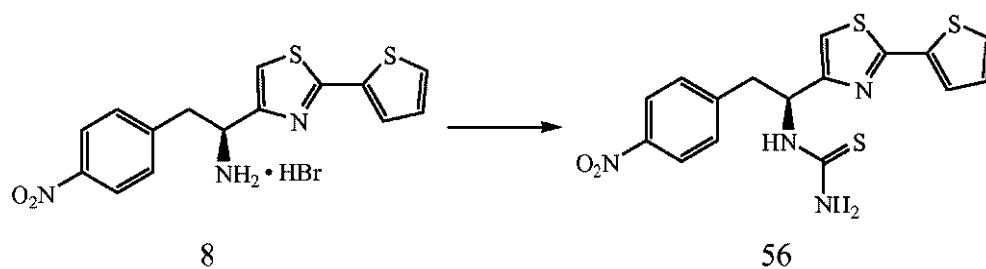
(S)ー4ー[2ー(5ーメチルー1, 3, 4ーチアジアゾールー2ーイルアミノ)ー2ー(2ーフェニルチアゾールー4ーイル)エチル]フェニルスルファミン酸 (55) の調製：(S)ー5ーメチルーNー[2ー(4ーニトロフェニル)ー1ー(2ーフェニルチアゾールー4ーイル)エチル]ー1, 3, 4ーチアジアゾールー2ーアミン、54 (0.404 g、0.954 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解する。Pd/C (50 mg、10% w/w) を添加し、反応が終了したと判断されるまで、混合物を水素雰囲気下で攪拌する。反応混合物をセライト (商標) ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン (4 mL) に溶解し、 SO_3 ーピリジン (0.304 g、1.91 mmol) で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液 (50 mL) を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 0.052 g (収率11%) をアンモニウム塩として得る。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.00–7.97 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.11–7.04 (q, 4H, $J = 9.0$ Hz), 5.18 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.34–3.22 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). ESIーMS 472 (Mー1)。

40

【0443】

50

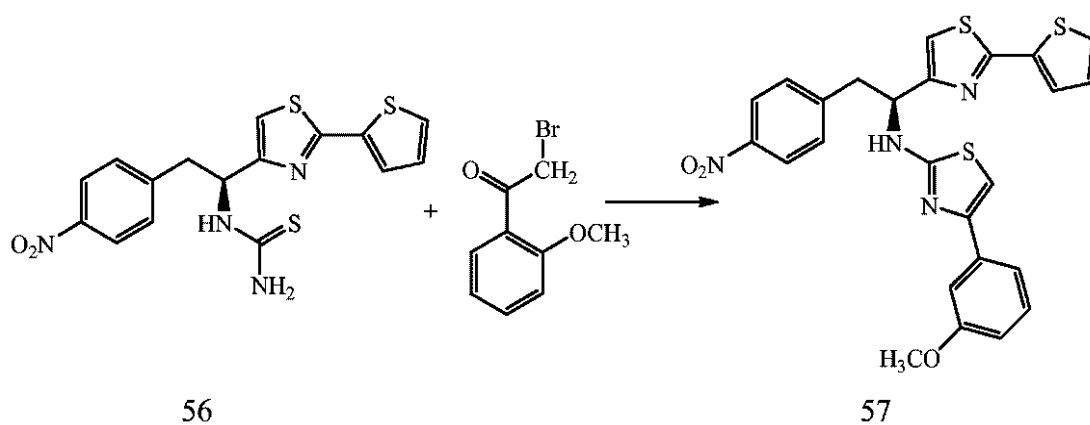
スキーム X X
 【 0 4 4 4 】
 【 化 2 1 9 】



10

試薬および条件：（a）チオホスゲン、 CaCO_3 、 CCl_4 / H_2O ；室温、18時間。

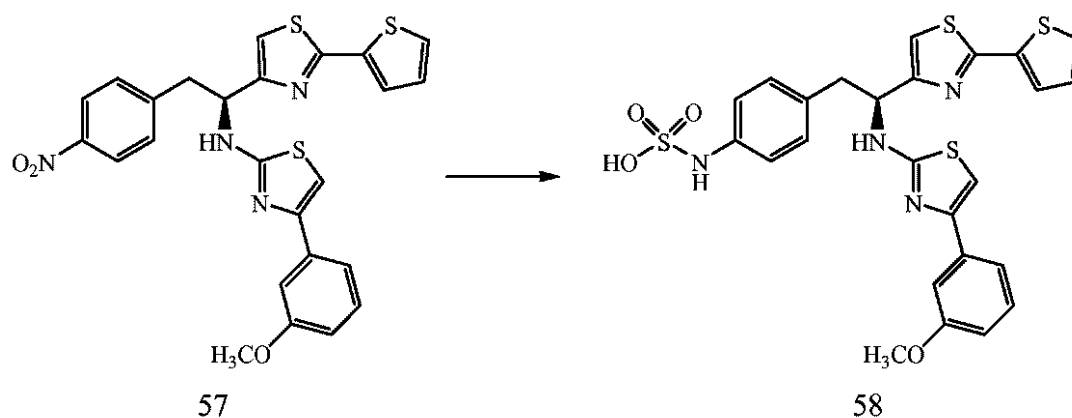
【 0 4 4 5 】
 【 化 2 2 0 】



20

試薬および条件：（b） CH_3CN 、還流、5時間

【 0 4 4 6 】
 【 化 2 2 1 】



40

試薬および条件：（c）（i） H_2 ：Pd / C、MeOH；（ii） SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、18時間。

50

【0447】

(実施例21)

4-[(S)-2-[4-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルアミノ]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸(58)

(S)-1-[1-(チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-チオ尿素(56)の調製：(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-(チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)エタンアミン臭化水素酸塩、8(1.23g、2.98mmol)およびCaCO₃(0.597g、5.96mmol)のCCl₄/水(10mL/5mL)溶液に、チオホスゲン(0.412g、3.58mmol)を添加する。反応物を室温で18時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂および水で希釈する。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して残渣を得、それをその後アンモニア(1,4-ジオキサン中0.5M、29.4mL、14.7mmol)で処理し、それをシリカで精製して、所望の生成物0.490gを赤色-褐色固体として得る。ESI+MS 399(M+1)。

10

【0448】

4-(2-メトキシフェニル)-N-{(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}チアゾール-2-アミン(57)の調製：(S)-1-[1-(チオフェン-2-イルチアゾール-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-チオ尿素、56(265mg、0.679mmol)をブromo-2'-メトキシアセトフェノン(171mg、0.746mmol)で処理して、生成物0.221gを黄色固体として得る。ESI+MS 521(M+1)。

20

【0449】

4-[(S)-2-[4-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルアミノ]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸(58)の調製：4-(2-メトキシフェニル)-N-{(S)-2-(4-ニトロフェニル)-1-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}チアゾール-2-アミン、57(0.229g)を、MeOH 12mLに溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン6mLに溶解し、SO₃-ピリジン(140mg)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌した後、NH₄OHの7%溶液10mLを添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.033gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR(CD₃OD)：δ 7.96-7.93(m, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.29-7.23(m, 1H), 7.18-6.95(m, 9H), 5.15(t, 1H, J=6.9 Hz), 3.90(s, 3H), 3.35-3.24(m, 2H)。

30

【0450】

R¹の置換または非置換のオキサゾール-2-イル単位を含む分類IXの第2の態様の化合物は、スキームXXIに概説し、本明細書の以下の実施例22に記載した手順によって調製することができる。中間体39は、スキームXVIIおよび実施例18に従って調製することができる。

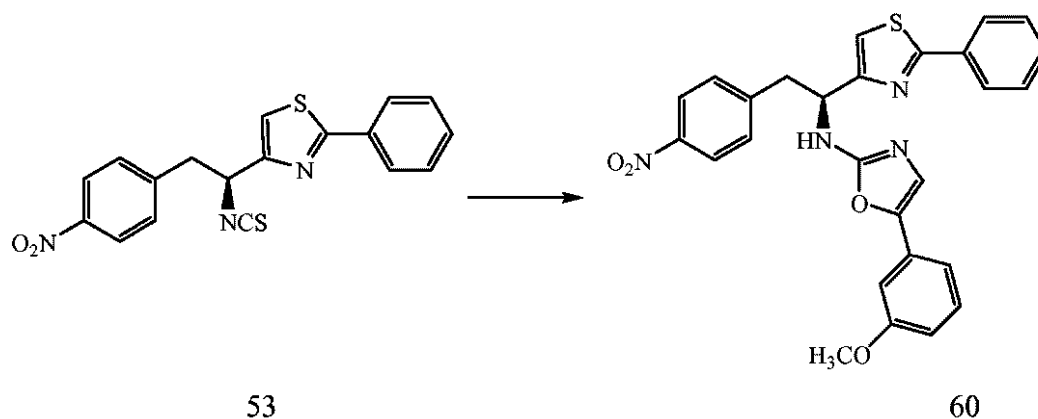
40

【0451】

スキームXXI

【0452】

【化 2 2 2】

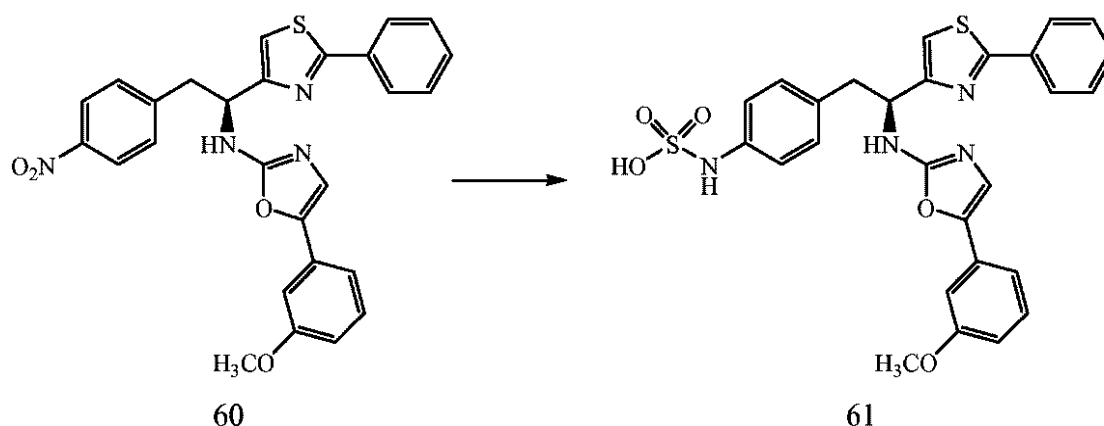


10

試薬および条件：（a）1-アジド-1-（3-メトキシフェニル）エタノン、 PPh_3 、ジオキサン、 90°C 、20分。

【0 4 5 3】

【化 2 2 3】



20

30

試薬および条件：（b）（i） H_2 ： Pd/C 、 MeOH ；（ii） SO_3 -ピリジン、 NH_4OH ；室温、18時間。

【0 4 5 4】

（実施例 2 2）

4-〔（S）-2-〔5-（3-メトキシフェニル）オキサゾール-2-イルアミノ〕-2-（2-フェニルチアゾール-4-イル）エチル〕フェニルスルファミン酸（61）

〔5-（3-メトキシフェニル）オキサゾール-2-イル〕-〔2-（4-ニトロフェニル）-1-（2-フェニルチアゾール-4-イル）エチル〕アミン（60）の調製：（S）-4-（イソチオシアナト-2-（4-ニトロフェニル）エチル）-2-フェニルチアゾール、53（300mg、0.81mmol）、1-アジド-1-（3-メトキシフェニル）エタノン（382mg、2.0mmol）および PPh_3 （0.8g、ポリマー結合したもの、約3mmol/g）のジオキサン（6mL）中混合物を、 90°C で20分間加熱する。反応溶液を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去し、得られた残渣をシリカで精製して、所望の生成物300mg（収率74%）を黄色固体として得る。 ^1H NMR

40

（300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$ ） δ 8.02（d, $J = 7.2$ Hz, 2H）, 7.92-7.99（m, 2H）, 7.42-7.47（m, 3H）, 7.22-7.27（m, 3H）, 6.69-7.03（m, 4

50

H), 6.75–6.78 (m, 1H), 5.26 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.42–3.45 (m, 2H)。

【0455】

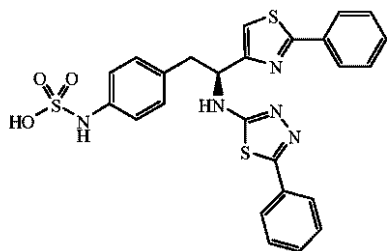
4-[(S)-2-[5-(3-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルアミノ]-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル]フェニルスルファミン酸(61)の調製: [5-(3-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-[2-(4-ニトロフェニル)-1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル]アミン、60(300mg、0.60mmol)をMeOH(15mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10%w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(10mL)に溶解し、SO₃-ピリジン(190mg、1.2mmol)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物0.042gをアンモニウム塩として得る。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46–7.50 (m, 3H), 7.23–7.29 (m, 3H), 7.04–7.12 (m, 6H), 6.78 (dd, J = 8.4および2.4 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29–3.39 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 13.8および8.1 Hz, 1H)。

【0456】

以下は、本開示の分類IXの第2の態様の非限定的な例である。

【0457】

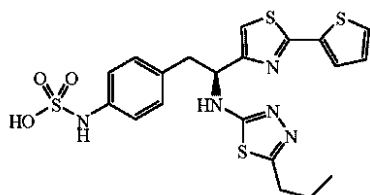
【化224】



(S)-4-(2-((5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸: ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.97–7.94 (m, 2H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.44–7.39 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 5.29 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 3.35–3.26 (m, 2H)。

【0458】

【化225】



10

20

30

40

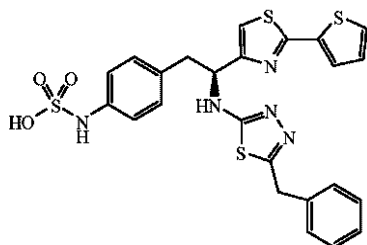
50

4-((S)-2-(5-プロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.17-7.03 (m, 6H), 5.13 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.76-1.63 (h, 6H, $J=7.4$ Hz), 0.97 (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

【0459】

【化226】

10

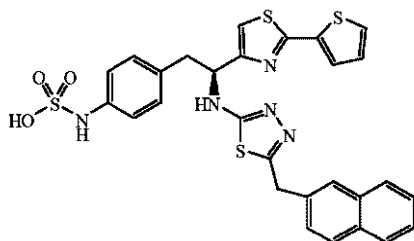


4-((S)-2-(5-ベンジル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.05-6.94 (m, 6H), 5.04 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 4.07 (s, 2H), 3.22-3.04 (m, 2H).

【0460】

【化227】

20



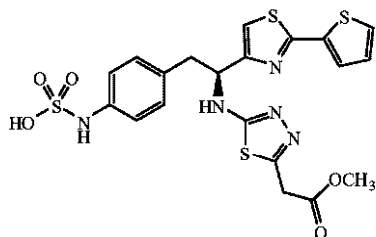
30

4-((S)-2-(5-(ナフタレン-1-イルメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.08-8.05 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 6H), 7.11-7.00 (m, 6H), 5.08 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 4.63 (s, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H).

【0461】

40

【化 2 2 8】

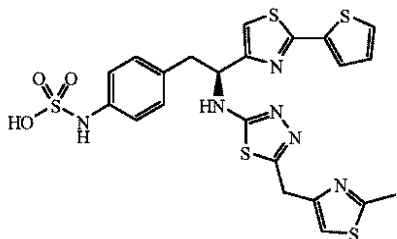


10

4-((S)-2-((5-((メトキシカルボニル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-((2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD)：δ 7.48-7.44 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 6H), 5.02 (t, 1H, J=7.2 Hz), 4.30 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.22-3.02 (m, 2H)。

【0 4 6 2】

【化 2 2 9】



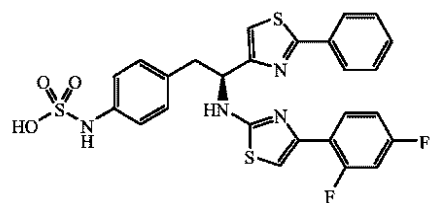
20

4-((S)-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-((2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H (CD₃OD)：δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.09-7.03 (q, 4H, J=8.7 Hz), 5.14 (t, 1H, J=7.2 Hz), 4.28 (s, 2H), 3.33-3.14 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。

30

【0 4 6 3】

【化 2 3 0】



40

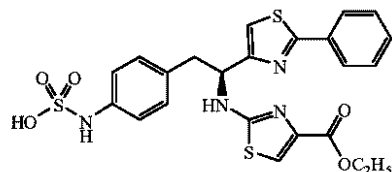
4-[(S)-2-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イルアミノ]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (CD₃OD)：δ 8.06-8.02 (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 6H), 7.01-6.88 (m, 4H), 5.20 (t, 1

50

H, $J = 7.0$ Hz), 3.36–3.17 (m, 2H)。

【0464】

【化231】

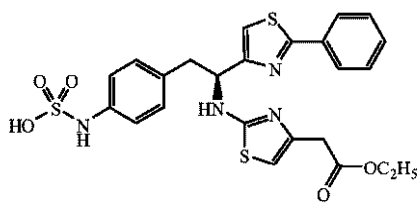


10

(S)-4-{2-[4-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イルアミノ]-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル}フェニルスルファミン酸： ^1H NMR (CD₃OD)： δ 8.02–7.99 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 5.26 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.35–4.28 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.38–3.18 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

【0465】

【化232】



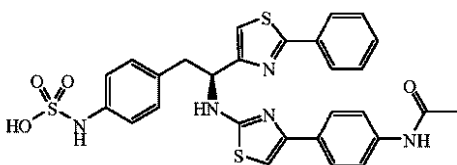
20

(S)-4-{2-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)チアゾール-2-イルアミノ]-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル}フェニルスルファミン酸： ^1H NMR (CD₃OD)： δ 7.96 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10–7.04 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 5.09 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.17–4.10 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.54 (s, 2H), 3.35–3.14 (m, 2H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。

30

【0466】

【化233】

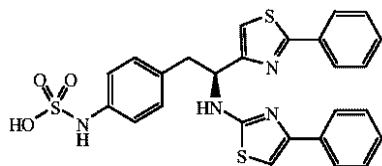


40

(S)-4-{2-[4-(4-アセトアミドフェニル)チアゾール-2-イルアミノ]-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル}フェニルスルファミン酸： ^1H NMR (CD₃OD)： δ 8.11 (m, 2H), 7.82–7.80 (m, 2H), 7.71–7.61 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (s, 4H), 5.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3

50

. 5 1 - 3 . 3 5 (m, 2 H), 2 . 2 8 (s, 3 H).
 【0 4 6 7】
 【化 2 3 4】

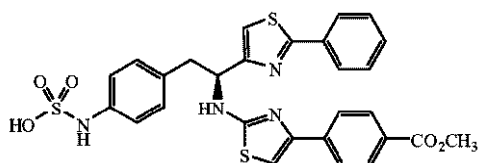


10

(S) - 4 - [2 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル] フェニルスルファミン酸 : ^1H (CD₃OD) : δ 8 . 0 3 - 7 . 9 9 (m, 2 H), 7 . 7 5 - 7 . 7 2 (d, 2 H, J = 8 . 4 Hz), 7 . 5 3 - 7 . 4 8 (m, 3 H), 7 . 4 2 (m, 4 H), 7 . 1 2 (s, 4 H), 6 . 8 6 (s, 1 H), 5 . 2 3 (t, 1 H, J = 7 . 2 Hz), 3 . 4 0 - 3 . 2 7 (m, 2 H).

【0 4 6 8】
 【化 2 3 5】

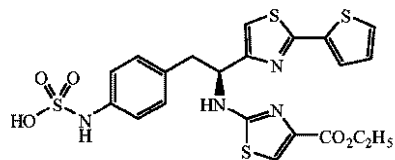
20



(S) - 4 - { 2 - [4 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD₃OD) : δ 8 . 0 4 - 8 . 0 0 (m, 4 H), 7 . 9 2 - 7 . 8 9 (d, 2 H, J = 9 . 0 Hz), 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m, 3 H), 7 . 3 0 (s, 1 H), 7 . 1 5 (s, 4 H), 7 . 0 5 (s, 1 H), 5 . 2 8 (t, 1 H, J = 6 . 9 Hz), 3 . 9 3 (s, 3 H), 3 . 3 5 - 3 . 2 4 (m, 2 H).

30

【0 4 6 9】
 【化 2 3 6】



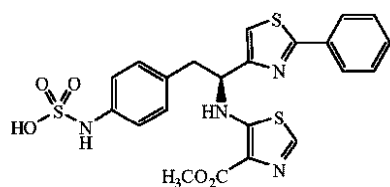
40

4 - { (S) - 2 - [4 - (エトキシカルボニル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニルスルファミン酸 : ^1H NMR (CD₃OD) : δ 7 . 4 3 - 7 . 3 8 (m, 2 H), 7 . 2 6 (s, 1 H), 7 . 0 0 - 6 . 9 4 (m, 3 H), 6 . 8 9 (s, 4 H), 5 . 0 2 (t, 1 H, J = 7 . 0 Hz), 4 . 1 6 - 4 . 0 9 (q, 2 H, J = 7 . 1 Hz), 3 . 1 4 - 2 . 9 4 (m, 2 H), 1 . 1 7 (t, 3 H, J = 7 . 1 Hz).

50

【 0 4 7 0 】

【 化 2 3 7 】

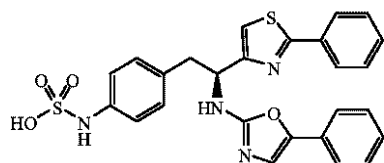


10

(S) - 4 - [2 - (4 - (メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) チ ア ゾ ー ル - 5 - イ ル ア ミ ノ) - 2 - (2 - フェ ニ ル チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル) エ チ ル] フェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (3 0 0 MHz, MeOH- d_4) δ 7. 9 7 - 8. 0 0 (m, 3 H), 7. 4 8 - 7. 5 2 (m, 3 H), 7. 2 2 (s, 1 H), 7. 0 3 - 7. 1 3 (m, 4 H), 4. 7 4 (t, J = 6. 6 Hz, 1 H), 3. 8 8 (s, 3 H), 3. 2 8 - 3. 4 2 (m, 2 H).

【 0 4 7 1 】

【 化 2 3 8 】



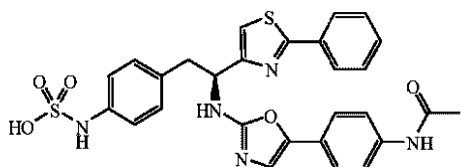
20

(S) - 4 - [2 - (5 - フェ ニ ル オ キ サ ゾ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ) - 2 - (2 - フェ ニ ル チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル) エ チ ル] - フェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (3 0 0 MHz, MeOH- d_4) δ 7. 9 4 - 7. 9 6 (m, 2 H), 7. 4 5 - 7. 4 9 (m, 5 H), 7. 3 2 (t, J = 7. 8 Hz, 2 H), 7. 1 2 (s, 1 H), 7. 1 9 (t, J = 7. 2 Hz, 1 H), 7. 1 2 (s, 4 H), 7. 0 5 (s, 1 H), 5. 1 5 (t, J = 6. 4 Hz, 1 H), 3. 3 4 (dd, J = 14. 1 および 8. 4 Hz, 1 H), 3. 1 8 (dd, J = 14. 1 および 8. 4 Hz, 1 H).

30

【 0 4 7 2 】

【 化 2 3 9 】



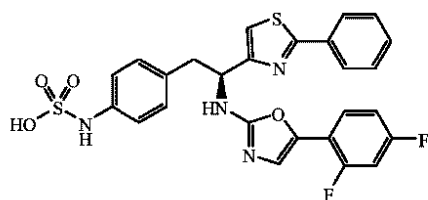
40

(S) - 4 - { 2 - [5 - (4 - ア セ ト ア ミ ド フェ ニ ル) オ キ サ ゾ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ] - 2 - (2 - フェ ニ ル チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル) エ チ ル } フェ ニ ル ス ル フ ァ ミ ン 酸 : ^1H NMR (3 0 0 MHz, MeOH- d_4) δ 7. 9 2 - 7. 9 4 (m, 2 H), 7. 5 5 - 7. 5 8 (m, 2 H), 7. 3 9 - 7. 5 0 (m, 5 H), 7. 2 6 (s, 1 H), 7. 1 2 (s, 4 H), 7. 0 2 (s, 1 H), 5. 1 4 (t, J = 7. 8 Hz, 1 H), 3. 1 3 - 3. 3 8 (m, 2 H), 2. 1 1 (s, 3 H).

50

【0473】

【化240】



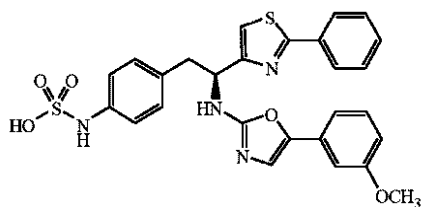
10

4-((S)-2-(5-(2,4-ジフルオロフェニル)オキサゾール-2-イルアミノ)-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.97-7.99 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.97-7.06 (m, 3H), 5.15-5.20 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 13.8および8.4 Hz, 1H)。

【0474】

【化241】

20



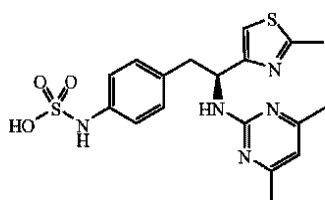
30

4-{(S)-2-[5-(3-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルアミノ]-2-[(2-チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.55-7.60 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04-7.15 (m, 8H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.10 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 14.1および8.4 Hz, 1H)。

【0475】

【化242】

40



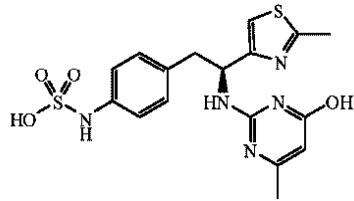
(S)-4-[2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.00-7.10 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.04-

50

3. 22 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)

【0476】

【化243】



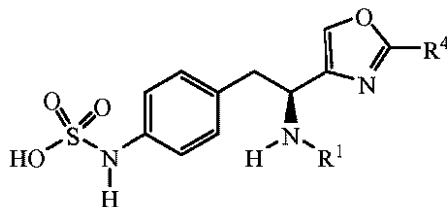
10

(S)-4-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)エチル]フェニルスルファミン酸：¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97-7.10 (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 5.40-5.49 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

本開示の分類Xの第1の態様は、式

【0477】

【化244】



30

を有する化合物に関し、R¹はヘテロアリアルであり、R⁴を、本明細書の以下の表X I Xにさらに記載する。

【0478】

【表19-1】

表XIX

No.	R ⁴	R ¹
S788	フェニル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
S789	フェニル	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル]チアゾール-5-イル
S790	フェニル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
S791	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル

40

【0479】

【表 19-2】

No.	R ⁴	R ¹
S792	フェニル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニル エチル]オキサゾール-2-イル
S793	フェニル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2- イル
S794	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
S795	フェニル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
S796	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S797	フェニル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S798	フェニル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S799	フェニル	5-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S800	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
S801	フェニル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S802	フェニル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S803	チオフエン-2-イ ル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
S804	チオフエン-2-イ ル	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル]チア ゾール-5-イル
S805	チオフエン-2-イ ル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H- インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
S806	チオフエン-2-イ ル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
S8007	チオフエン-2-イ ル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニル エチル]オキサゾール-2-イル
S808	チオフエン-2-イ ル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2- イル
S809	チオフエン-2-イ ル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
S810	チオフエン-2-イ ル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
S811	チオフエン-2-イ ル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S812	チオフエン-2-イ ル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S813	チオフエン-2-イ ル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S814	チオフエン-2-イ ル	5-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S815	チオフエン-2-イ ル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
S816	チオフエン-2-イ ル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S817	チオフエン-2-イ ル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S818	シクロプロピル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
S819	シクロプロピル	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル]チア ゾール-5-イル

【表 19-3】

No.	R ⁴	R ¹
S820	シクロプロピル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-インドール-3-イル]オキサゾール-2-イル
S821	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
S822	シクロプロピル	5-[(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]オキサゾール-2-イル
S823	シクロプロピル	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル
S824	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
S825	シクロプロピル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
S826	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S827	シクロプロピル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S828	シクロプロピル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S829	シクロプロピル	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
S830	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
S831	シクロプロピル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
S832	シクロプロピル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル

10

20

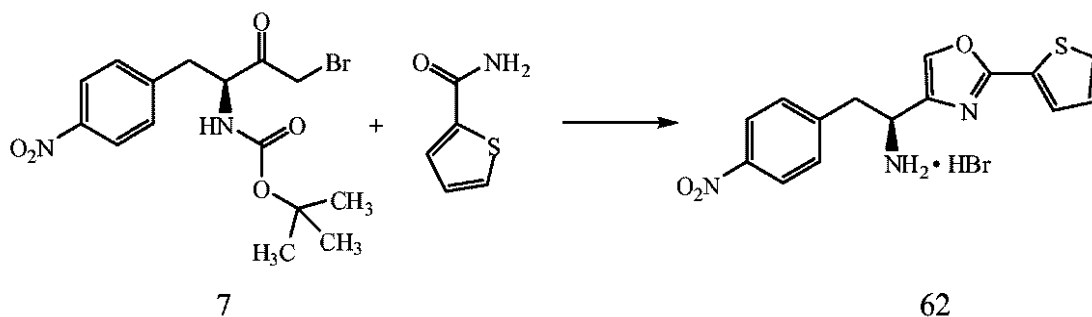
分類 X の第 1 の態様の化合物は、スキーム XXII に概説し、本明細書の以下の実施例 23 に記載した手順によって調製することができる。

【0481】

スキーム XXII

【0482】

【化 245】



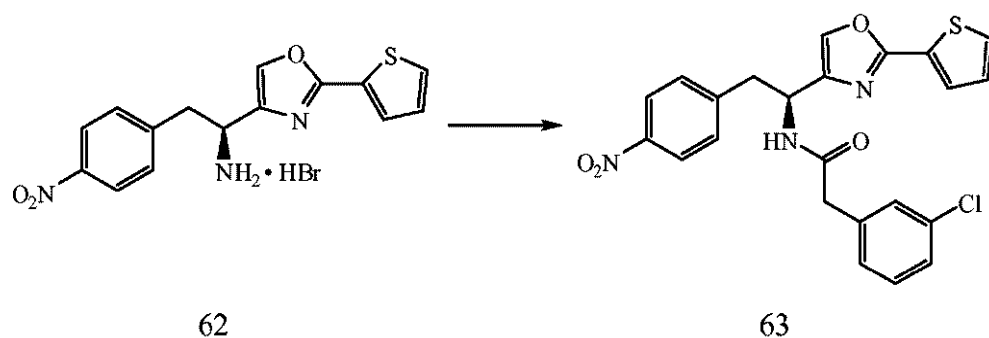
30

試薬および条件：(a) CH₃CN；還流、2時間。

40

【0483】

【化 2 4 6】

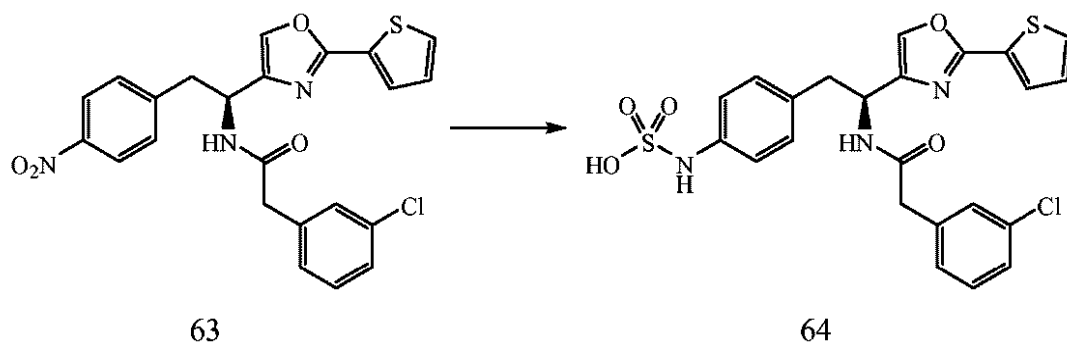


10

試薬および条件：(b) (3-Cl)C₆H₄CO₂H、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【0484】

【化 2 4 7】



20

試薬および条件：(c) (i) H₂：Pd/C、MeOH；(ii) SO₃-ピリジン、NH₄OH、室温、18時間。

【0485】

(実施例 23)

4-((S)-2-((2-((3-クロロフェニル)アセトアミド)-2-((2-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル)エチル)フェニルスルファミン酸(64)

(S)-2-((4-ニトロフェニル)-1-[(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル]エタンアミン臭化水素酸塩(62)の調製：(S)-tert-ブチル 4-ブロモ-1-((4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン-2-イルカルバメート、7(38.7 g、100 mmol)およびチオフェン-2-カルボキサミド(14 g、110 mmol)(Alfa Aesarから利用可能)のCH₃CN(500 mL)中混合物を、5時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル(200 mL)を溶液に添加する。形成した沈殿物を濾過によって収集する。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物を得、それを次のステップで精製なしに使用することができる。

40

【0486】

2-((3-クロロフェニル)-N-{(S)-2-((4-ニトロフェニル)-1-[(2-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル]エチル)アセトアミド(63)の調製：(S)-2-((4-ニトロフェニル)-1-[(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-イル]エタンアミンHBr、47(3.15 g、10 mmol)、3-クロロフェニル-酢酸(1.70 g、10 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(0.70 g、5.0 mmol)のDMF(50 mL)溶液に、0℃で1-((3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)(1.90 g

50

、10 mmol)を添加し、その後トリエチルアミン(4.2 mL、30 mmol)を添加する。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1NのHCl水溶液、5%のNaHCO₃水溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して所望の生成物を得、それをさらなる精製なしに使用する。

【0487】

－((S)－2－(2－(3－クロロフェニル)アセトアミド)－2－(2－(チオフェン－2－イル)オキサゾール－4－イル)エチル)フェニルスルファミン酸(64)の調製：2－(3－クロロフェニル)－N－{(S)－2－(4－ニトロフェニル)－1－[2－(チオフェン－2－イル)オキサゾール－4－イル]エチル}アセトアミド、63 (3 g)を、MeOH(4 mL)に溶解する。触媒量のPd/C(10% w/w)を添加し、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物をセライト(商標)ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン(12 mL)に溶解し、SO₃－ピリジン(0.157 g)で処理する。反応物を室温で5分間攪拌し、その後NH₄OHの7%溶液を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物をアンモニウム塩として得ることができる。

10

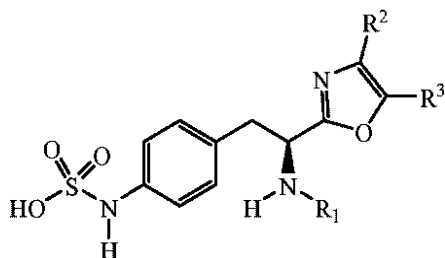
【0488】

本開示の分類Xの第2の態様は、式

【0489】

【化248】

20



30

を有する化合物に関し、R¹はアリールであり、R²およびR³を、本明細書の以下の表XXにさらに記載する。

【0490】

【表 20】

表XX

No.	R ²	R ³	R ¹
T833	メチル	水素	フェニル
T834	メチル	水素	ベンジル
T835	メチル	水素	2-フルオロフェニル
T836	メチル	水素	3-フルオロフェニル
T837	メチル	水素	4-フルオロフェニル
T838	メチル	水素	2-クロロフェニル
T839	メチル	水素	3-クロロフェニル
T840	メチル	水素	4-クロロフェニル
T841	エチル	水素	フェニル
T842	エチル	水素	ベンジル
T843	エチル	水素	2-フルオロフェニル
T844	エチル	水素	3-フルオロフェニル
T845	エチル	水素	4-フルオロフェニル
T846	エチル	水素	2-クロロフェニル
T847	エチル	水素	3-クロロフェニル
T848	エチル	水素	4-クロロフェニル
T849	チエン-2-イル	水素	フェニル
T850	チエン-2-イル	水素	ベンジル
T851	チエン-2-イル	水素	2-フルオロフェニル
T852	チエン-2-イル	水素	3-フルオロフェニル
T853	チエン-2-イル	水素	4-フルオロフェニル
T854	チエン-2-イル	水素	2-クロロフェニル
T855	チエン-2-イル	水素	3-クロロフェニル
T856	チエン-2-イル	水素	4-クロロフェニル

10

20

30

40

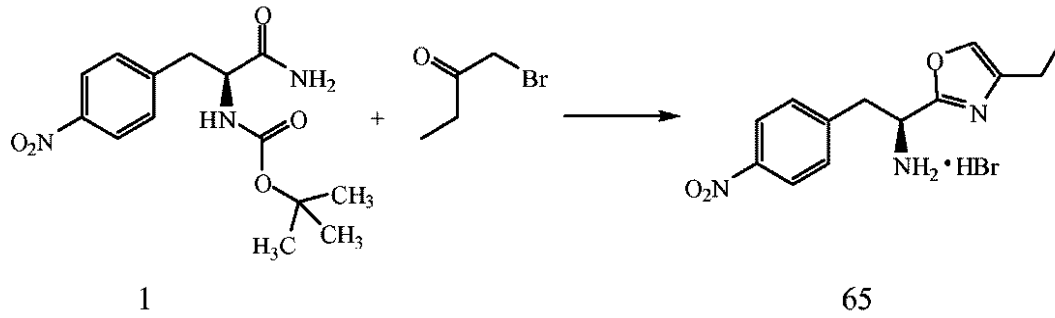
分類 X の第 2 の態様の化合物は、スキーム XX I I I に概説し、本明細書の以下の実施例 24 に記載した手順によって調製することができる。

【0491】

スキーム XX I I I

【0492】

【化 2 4 9】

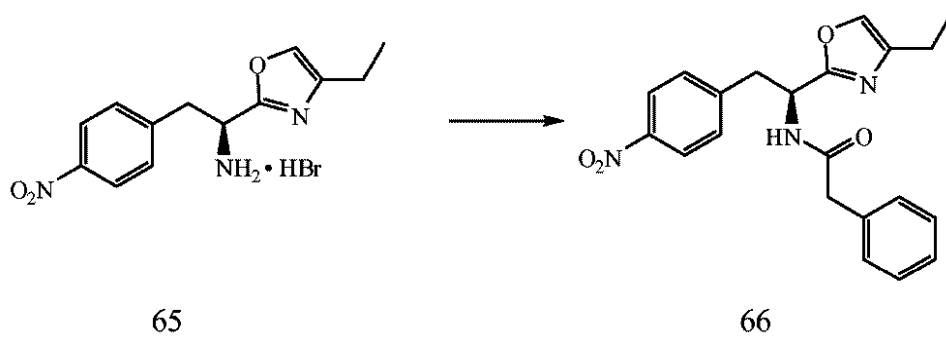


10

試薬および条件：（a） CH_3CN ；還流、2時間。

【0 4 9 3】

【化 2 5 0】

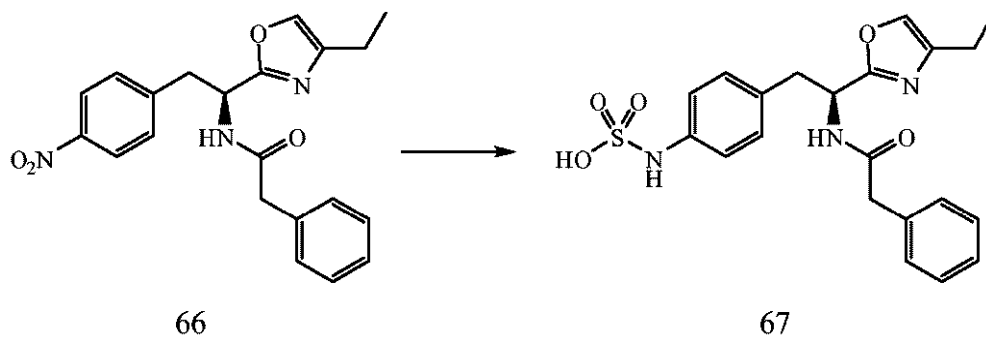


20

試薬および条件：（b） $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ 、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18時間。

【0 4 9 4】

【化 2 5 1】



40

試薬および条件：（c）（i） H_2 ：Pd/C、MeOH；（ii） SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 、室温、18時間。

【0 4 9 5】

（実施例 2 4）

{4-[2-(S)-(4-エチルオキサゾール-2-イル)-2-フェニルアセチルアミノエチル]-フェニル}スルファミン酸(67)

(S)-1-(4-エチルオキサゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エタンアミン(65)の調製：[1-(S)-カルバモイル-2-(4-ニトロフェニル)

50

エチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、1 (10 g、32.3 mmol) および 1-ブロモ-2-ブタノン (90%、4.1 mL、36 mmol) の CH_3CN (50 mL) 中混合物を、18時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを溶液に添加し、形成した沈殿物を濾過によって除去し、さらなる精製なしに使用する。

【0496】

N-[1-(4-エチルオキサゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセトアミド (66) の調製: (S)-1-(4-エチルオキサゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エタンアミン、65 (2.9 g、11 mmol)、フェニル酢酸 (1.90 g、14 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.94 g、7.0 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、0℃で 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) (2.68 g、14 mmol) を添加し、その後トリエチルアミン (6.0 mL、42 mmol) を添加する。混合物を 0℃で 30分間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、1Nの HCl 水溶液、5%の NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を真空中で除去して所望の生成物を得、それをさらなる精製なしに使用する。

【0497】

{4-[2-(S)-1-(4-エチルオキサゾール-2-イル)-2-フェニルアセチルアミノエチル]-フェニル}スルファミン酸 (67) の調製: N-[1-(4-エチルオキサゾール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセトアミド、66 (0.260 g) を、MeOH (4 mL) に溶解する。触媒量の Pd/C (10% w/w) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 18時間攪拌する。反応混合物をセライト (商標) ベッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、 SO_3 -ピリジン (0.177 g、1.23) で処理する。反応物を室温で 5分間攪拌し、その後 NH_4OH の 7% 溶液 (10 mL) を添加する。混合物を次いで濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物をアンモニウム塩として得る。

【0498】

方法

開示の化合物は、ヒトおよび動物の腫瘍転移を予防、軽減、最小化、制御および／または低減するために使用することができる。開示の化合物はまた、原発腫瘍の成長速度を緩慢にするために使用することができる。開示の化合物は、治療を必要としている被験体に投与される場合、がん細胞の拡大を停止するために使用できる。したがって本明細書に開示の化合物は、1つもしくは複数の薬物または他の医薬品との併用療法の一部として投与することができる。併用療法の一部として使用する場合、開示の化合物によって得られる転移の低減および原発腫瘍の成長の低減により、患者を治療するために使用される任意の薬学的療法または薬物による療法を、より有効に効率的に使用することができる。さらに、開示の化合物による転移の制御によって、疾患のある部位に集中させる高い能力が被験体に付与される。

【0499】

本明細書では、悪性腫瘍または他のがん性細胞の転移を予防し、腫瘍成長速度を低減する方法が開示される。該方法は、有効量の開示の化合物の1つまたは複数、悪性腫瘍もしくはがん性細胞を有すると診断された被験体、または腫瘍もしくはがん性細胞を有する被験体に投与する工程を含む。

【0500】

さらに本明細書では、悪性腫瘍または他のがん性細胞の転移を予防し、腫瘍成長を緩慢にする薬剤の製造のための開示の化合物の使用が開示される。

【0501】

以下は、開示された方法および組成物により治療され得るがんの非限定的な例である: 急性リンパ芽球性白血病; 急性骨髄性白血病; 副腎皮質がん; 小児副腎皮質がん; 虫垂が

10

20

30

40

50

ん；基底細胞がん；肝臓外胆管がん；膀胱がん；骨がん；骨肉腫および悪性線維性組織球腫；小児脳幹部神経膠腫；成人脳腫瘍；小児脳腫瘍，小児脳幹神経膠腫；小児脳腫瘍，小児中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍；中枢神経系胚性腫瘍；小脳星状細胞腫；大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫；頭蓋咽頭腫；上衣芽腫；上衣腫；髄芽腫；髄上皮腫；中間分化型松果体実質腫瘍（pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation）；テント上未分化神経外胚葉性腫瘍および松果体芽腫；視覚路および視床下部神経膠腫；脳腫瘍および脊髄腫瘍；乳がん；気管支腫瘍；バーキットリンパ腫；カルチノイド腫瘍；消化管カルチノイド腫瘍；中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍；中枢神経系胚性腫瘍；中枢神経系リンパ腫；小脳星状細胞腫；小児期大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫；子宮頸がん；小児脊索腫；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性障害；結腸がん；結腸直腸がん；頭蓋咽頭腫；皮膚T細胞リンパ腫；食道がん；ユーイングファミリー腫瘍（Ewing family of tumor）；性腺外胚細胞腫瘍；肝臓外胆管がん；目のがん，眼球内黒色腫；目のがん，網膜芽細胞腫；胆嚢がん；胃がん（Gastric Cancer、Stomach Cancer）；消化管カルチノイド腫瘍；消化管間質腫瘍（GIST）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巣胚細胞腫瘍；妊娠性絨毛腫瘍；神経膠腫；小児脳幹部神経膠腫；神経膠腫、小児大脳星状細胞腫；小児視覚路および視床下部神経膠腫；有毛細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞がん（肝臓がん）；ランゲルハンス細胞組織球症；ホジキンリンパ腫；<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/hodgkinslymphoma>／下咽頭がん；視床下部および視覚路神経膠腫；眼球内黒色腫；脾島細胞腫瘍；腎臓がん（腎細胞がん）；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭がん；急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄性白血病；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；有毛細胞白血病；口唇がんおよび口腔がん；肝臓がん；非小細胞肺がん；小細胞肺がん；AIDS関連リンパ腫；バーキットリンパ腫；皮膚T細胞リンパ腫；ホジキンリンパ腫；非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫；髄芽腫；黒色腫；眼球内黒色腫（目）；メルケル細胞がん；中皮腫；原発不明転移性扁平上皮性頸部がん（Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary）；口のがん；多発性内分泌腫瘍症候群（小児）；多発性骨髄腫／形質細胞新生物；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；骨髄異形成疾患／骨髄増殖性疾患；慢性骨髄性白血病；成人急性骨髄性白血病；小児急性骨髄性白血病；多発性骨髄腫；慢性骨髄増殖性疾患；副鼻腔がんおよび鼻腔がん；鼻咽頭がん；神経芽腫；非小細胞肺がん；口腔がん（Oral Cancer）；口腔がん（Oral Cavity Cancer）；口腔咽頭がん；骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫；卵巣がん；卵巣上皮がん；卵巣胚細胞腫瘍；境界悪性卵巣腫瘍；脾臓がん；脾臓がん，脾島細胞腫瘍；乳頭腫症；副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん；褐色細胞腫；中間分化型松果体実質腫瘍；松果体芽腫およびテント上未分化神経外胚葉性腫瘍；下垂体腫瘍；形質細胞新生物／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；原発性中枢神経系リンパ腫；前立腺がん；直腸がん；腎細胞がん（腎臓がん）；腎盂と尿管の移行上皮がん；染色体15上でのNUT遺伝子が関与する気道癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；唾液腺がん；肉腫、ユーイングファミリー腫瘍；カボジ肉腫；軟部組織肉腫；子宮肉腫；セザリー症候群；皮膚がん（非黒色腫）；皮膚がん（黒色腫）；メルケル細胞皮膚がん；小細胞肺がん；小腸がん；軟部組織肉腫；扁平上皮がん、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん；胃がん（Stomach Cancer、Gastric Cancer）；テント上未分化神経外胚葉性腫瘍；皮膚T細胞リンパ腫；精巣がん；咽頭がん；胸腺腫および胸腺がん；甲状腺がん；腎盂と尿管の移行上皮がん；妊娠性絨毛腫瘍；尿道がん；子宮内膜がん；子宮肉腫；膣がん；外陰がん；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；およびウィルムス腫瘍。

【0502】

インビボ抗転移試験

合計50匹の5～6週齢のNCr nu／nu雄性マウスを、以下のインビボ試験のた

10

20

30

40

50

めに選択した。H460-GFPヒト腫瘍細胞を、NCr nu/nu雄性マウスの皮下で増殖させ、その後得られた腫瘍を収集した。収集後、この試験のレシピエントとしてのNCr nu/nuマウスに、外科手術による同所移植(SOI)によって腫瘍断片を移植した。各動物をイソフルラン(isoflurane)で麻酔し、手術領域をヨウ素およびアルコールで殺菌した。一ちょうの外科用ハサミを使用して、マウスの左胸壁に約1.5cmの長さの横切開を施した。第3と第4肋骨の間で肋間切開を行い、左肺を露出させた。H460-GFP腫瘍断片の2片を、8-0外科用ナイロン縫合糸を用いて肺の表面に移植した。6-0絹製縫合糸を用いて胸壁を閉じた。25G11/2針を備えた3ccのシリンジを使用して、肺を胸腔内穿刺によって再度膨張させて、胸腔内の残りの空気を抜いた。6-0外科用絹製縫合糸を使用して胸壁を閉じた。上記の操作のすべての手順を、HEPAフィルター付き層流フード(laminar flow hood)の下で7倍拡大率の顕微鏡(Olympus)を用いて実施した。

10

【0503】

治療したマウスを、それぞれ10匹のマウスを含む5つの群に分けた。群I(対照)には、薬物ビヒクル100μLを1日2回で15日間投与した。群IIには、15mg/kgのタキソールを6、9、12および15日目に静脈内投与した。群IIIには、15mg/kgのタキソールを6、9、12および15日目に静脈内投与し、15mg/kgの4-{(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}フェニルスルファミン酸、D91(試験化合物)を1日2回、3日目から15日目まで投与した。群IVには、10mg/kgのタキソールを6、9、12および15日目に静脈内投与し、15mg/kgの試験化合物を1日2回、3日目から15日目まで投与した。群Vには、15mg/kgの試験化合物を1日2回、3日目から15日目まで投与した。すべての動物を28日目に屠殺した。

20

【0504】

各動物を、縦隔リンパ節のGFPオープンイメージングによって原発腫瘍および転移について週2回検査した。いずれの他の器官にも転移は見出されなかった。試験終了前に対照群の6匹のマウスが死亡したが、腫瘍および/または細胞転移について評価した。以下の表XXIは、このインビボ転移試験の結果の概説である。

【0505】

30

【表 2 1】

表XXI

マウス番号	群I	群II	群III	群IV	群V
転移の証拠					
1	あり	なし	なし	なし	なし
2	あり	なし	なし	あり	あり
3	なし	あり	なし	なし	なし
4	あり	なし	なし	なし	なし
5	あり	なし	なし	なし	なし
6	あり	なし	なし	なし	あり
7	あり	なし	なし	なし	なし
8	なし	なし	なし	なし	なし
9	あり	なし	なし	あり	なし
10	あり	なし	なし	なし	なし
転移を有する マウス(匹)	8	1	0	2	2

インビボ抗がん研究

B 1 6 黒色腫

黒色腫の治療剤としての開示の化合物の有効性を試験した。C 5 7 B L / 6 マウス (6 ~ 8 週齢、雌性、T a c o n i c F a r m) に、B 1 6 黒色腫細胞を接種した (5 × 1 0 ⁴ 個の細胞 / 部位、s . c .) 。接種の 4 日後、マウス (5 匹 / 群) を、をビヒクル対照 (b i d、i . p .) 、低用量の I L - 2 (1 0 0 , 0 0 0 I U / マウス、b i d、i . p .) 、高用量の I L - 2 (3 0 0 , 0 0 0 I U / マウス、b i d、i . p .) または D 9 1 (4 0 m g / k g、b i d、s . c .、I L - 2 の 3 0 分前に投与した) とのそれらの組合せで治療した (5 日 / 週、月曜日 ~ 金曜日) 。腫瘍体積を記録した。別の実験では、B 1 6 黒色腫細胞を同様に接種したマウスを、ビヒクル対照 (b i d、i . p .) 、I L - 2 (3 0 0 , 0 0 0 I U / マウス、b i d、i . p .) 、高用量の D 9 1 (4 0 m g / k g、b i d、s . c .) 、低用量の D 9 1 (1 0 m g / k g、b i d、s . c .) または I L - 2 (3 0 0 , 0 0 0 I U / マウス、b i d、i . p .) と低用量の D 9 1 (1 0 m g / k g、b i d、s . c .、I L - 2 の 3 0 分前に投与した) の組合せで治療した (5 日 / 週、月曜日 ~ 金曜日) 。腫瘍体積を記録した。

【 0 5 0 6 】

図 3 に示した通り、高用量の I L - 2 (◇) は対照 (□) と比較して期待通り腫瘍体積を低減したが、高用量の I L - 2 を高用量の D 9 1 (○) と組み合わせた治療では、高用量の I L - 2 (◇) のみと比較して腫瘍体積を著しく低減した。図 4 は、対照 (A) 、高用量の I L - 2 (B) および高用量の I L - 2 / 高用量の D 9 1 (C) を投与した動物の腫瘍体積を表すヒストグラムである。図 5 に示したデータは、試験中の動物の体重増加が各群で一致していたが、治療選択に起因する作用を全く示さなかったことを示している。

【 0 5 0 7 】

10

20

30

40

50

図6に示した通り、低用量のIL-2を高用量のD91 (○)と組み合わせた治療は、対照 (□)と比較して腫瘍体積を著しく低減したが、低用量のIL-2 (◇)のみは、22日目の試験の最後に測定可能な腫瘍体積の低減を示さなかった。図7は、対照 (A)、低用量のIL-2 (B)および低用量のIL-2/高用量のD91 (C)を投与した動物の腫瘍体積を表すヒストグラムである。図8は、40mg/kgのb.i.d. D91 (○)対ビヒクル対照 (□)による治療の、B16黒色腫瘍の体積に対する有効性を示す。

【0508】

腎細胞がん

腎細胞がんに対する治療剤としての開示の化合物の有効性を試験した。Balb/cマウス (6~8週齢、雌性、Taconic Farm)に、Renca腎臓がん細胞 (5×10^5 個の細胞/部位)を接種した。接種の4日後、マウスを無作為に4群 (マウス4匹/群)に分け、ビヒクル対照 (b.i.d. p.)、IL-2 (100, 000 IU/マウス、b.i.d. p.)、D91 (40mg/kg、b.i.d. s.c.、IL-2の30分前に投与した)または組合せで治療した (5日/週、月曜日~金曜日)。腫瘍体積を記録した。

【0509】

図1および図2に示した通り、4-[(S)-2-[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸、D91は、腎臓の腫瘍成長を著しく低減し、腫瘍体積を低減するのにIL-2と同様に有効であった。さらに、D91とIL-2の組合せは、腫瘍体積をさらに低減した。

膵臓がん

膵臓がんは、膵臓の悪性新生物である。米国では、毎年約42,000人がこの病態と診断され、この疾患により35,000人が死亡している (「Pancreatic Cancer - National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health」(2009年))。予後は相対的に悪いものの改善されている。3年生存率は現在約30パーセントであるが、診断を受けた5パーセント未満は診断の5年後も生存している。むしろ、完全な寛解はまだまれである (Ghaneh Pら、(2007年8月)、「Biology and management of pancreatic cancer」、Gut 56巻 (8号): 1134~1152頁)。

【0510】

膵臓がんの治療剤としての開示の化合物の有効性を試験した。60匹の5~6週齢のNCr nu/nu雄性マウスに、外科手術による同所移植 (SOI)によって、飼育動物から回収したMiPaCa-2-RFP腫瘍断片を使用して移植した。動物をイソフルランで麻酔し、手術領域をヨウ素およびアルコールで殺菌した。一ちょうの外科用ハサミを使用して、ヌードマウスの左上腹部に約1.5cmの長さの切開を施した。膵臓を露出させ、次いで移植部位の被膜を剥いだ後、2mm³のMiPaCa-2-RFP腫瘍断片の2片を8-0外科用縫合糸 (ナイロン)を用いてマウスの膵臓に移植した。腹部を6-0外科用縫合糸 (絹)で閉じた。上記の操作のすべての手順を、HEPAフィルター付き層流フードの下で7倍拡大率の顕微鏡 (Olympus)を用いて実施した。

【0511】

動物への投与を、腫瘍移植の3日後に開始した。高用量のゲムシタビンは150mg/kgであった。低用量のゲムシタビンは100mg/kgであった。D91を20mg/kgで投与した。ゲムシタビンはi.p.投与し、D91はs.c.投与した。

【0512】

動物を、表XXIIに示す通り、それぞれ動物10匹の以下の群に分けた。表XXIIに示す通り、D91を1日2回投与し、ゲムシタビンを週2回投与した。

【0513】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表XXII

群	薬剤	用量	スケジュール
1	ビヒクル	100 μ L	一日に2回
2	ゲムシタビン	150mg/kg	週2回
3	ゲムシタビン(gemcitabine)+D91	150mg/kg+20mg/kg	週2回+一日に2回
4	ゲムシタビン	100mg/kg	週2回
5	ゲムシタビン+D91	100mg/kg+20mg/kg	週2回+一日に2回
6	D91	20 mg/kg	一日に2回

10

図 9 に示した通り、D 9 1 を 2 0 m g / k g で投与すると、2 8 日目に脾臓の腫瘍体積に著しい低減が示された (○)。さらに、低用量のゲムシタビンと 2 0 m g / k g の D 9 1 の組合せ (＊) は、低用量のゲムシタビン (g e n c i t a b i n e) (X) または D 9 1 のみ (○) よりも腫瘍体積の大きな低減を示した。

20

【0 5 1 4】

本明細書では、有効量の開示の化合物の 1 つまたは複数を、がんを有する被験体に投与する工程を含む、被験体のがんを治療する方法が開示される。

【0 5 1 5】

また本明細書では、有効量の開示の化合物の 1 つまたは複数を被験体に投与する工程を含む、がんと診断された被験体を治療する方法が開示される。

【0 5 1 6】

さらに本明細書では、

- a) 有効量の開示の化合物の 1 つまたは複数と、
- b) 有効量の抗がん薬と

を含む組成物を、がんを有する被験体に投与する工程を含む、被験体のがんを治療する方法が開示される。

30

【0 5 1 7】

またさらに本明細書では、

- a) 有効量の開示の化合物の 1 つまたは複数と、
- b) 腫瘍成長を阻害する有効量の化合物と

を含む組成物を、がんを有する被験体に投与する工程を含む、被験体のがんを治療する方法が開示される。

40

【0 5 1 8】

またさらに本明細書では、

- a) 有効量の開示の化合物の 1 つまたは複数と、
- b) 有効量の抗がん薬と

を含む組成物を、がんと診断された被験体に投与する工程を含む、がんと診断された被験体を治療する方法が開示される。

【0 5 1 9】

またさらに本明細書では、

- a) 有効量の開示の化合物の 1 つまたは複数と、

50

b) 腫瘍成長を阻害する有効量の化合物と

を含む組成物を、がんと診断された被験体に投与する工程を含む、がんと診断された被験体を治療する方法が開示される。

組成物

本明細書では、有効量の本明細書に開示の化合物の1つまたは複数を含む、被験体のがん細胞の転移を予防するために使用できる組成物が開示される。さらに本明細書では、ヒトまたは他の哺乳動物の腫瘍を治療するために使用できる組成物が開示される。

【0520】

一態様は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 1つまたは複数の薬学的に許容される成分と

を含む組成物に関する。

10

【0521】

別の態様は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 有効量の1つまたは複数の化学療法剤と

を含む組成物に関し、開示の化合物と化学療法剤は、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

【0522】

一実施形態は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 有効量のタキソールと

を含む組成物に関し、開示の化合物とタキソールは、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

20

【0523】

別の一実施形態は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 有効量のゲムシタビンと

を含む組成物に関し、開示の化合物とゲムシタビンは、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

30

【0524】

さらなる一実施形態は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 有効量のエルロチニブと

を含む組成物に関し、開示の化合物とエルロチニブは、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

【0525】

またさらなる一実施形態は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 有効量のドキシルと

を含む組成物に関し、開示の化合物とドキシルは、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

40

【0526】

またさらなる一実施形態は、

a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、

b) 有効量のイリノテカン (irinotecan) と

を含む組成物に関し、開示の化合物とイリノテカンは、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

【0527】

またさらなる一実施形態は、

50

- a) 有効量の本明細書に開示の1つまたは複数の化合物と、
b) 有効量のベバシズマブと

を含む組成物に関し、開示の化合物とベバシズマブは、一緒に、または任意の順序で投与することができる。

【0528】

「化学療法剤」または「化学療法用化合物」は、がんの治療に有用な化合物である。本明細書に開示の薬剤と併用できるがん化学療法剤には、それに限定されるものではないが、有糸分裂阻害剤（ビンカルカロイド）が含まれる。これらには、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびNavelbine（商標）（ビノレルビン-5'-ノルアンヒドロブラスチン（noranhydroblastine））が含まれる。さら
10
なる他の実施形態では、がん化学療法剤には、カンプトテシン化合物などのトポイソメラーゼI阻害剤が含まれる。本明細書で使用される場合、「カンプトテシン化合物」には、Camptosar（商標）（イリノテカンHCL）、Hycamtin（商標）（トポ
20
テカンHCL）ならびにカンプトテシンおよびその類似体由来の他の化合物が含まれる。本開示の方法および組成物において使用できるがん化学療法剤のもう1つの分類が、エトポシド、テニポシドおよびミトポドジドなどのポドフィロトキシン誘導体である。本開示はさらに、腫瘍細胞の遺伝物質をアルキル化するアルキル化剤として公知の他のがん化学療法剤を包含する。これらには、それに限定されるものではないが、シスプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、トリメチレンチオホスホラミド、カルムスチン、ブスルファン、クロラムブシル、ベルスチン、ウラシルマスタード、クロマファジン（chlomaphazin）およびダカルバジンが含まれる。本開示は、代謝拮抗剤を化学療法剤として包含する。これらの種類の薬剤の例には、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン（azathioprine）およびプロカルバジンが含まれる。本開示の方法および組成物において使用
30
できるがん化学療法剤のさらなる分類には、抗生物質が含まれる。例には、それに限定されるものではないが、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、マイトマイシン（mytomicin）Cおよびダウノマイシンが含まれる。これらの化合物のための数々のリボソーム製剤が市販されている。本開示はさらに、それに限定されるものではないが、抗腫瘍抗体、ダカルバジン、アザシチジン、アムサクリン、メルファラン、イホスファミドおよびミトキサントロンを含む他のがん化学療法剤を包含する。

【0529】

本明細書の開示の化合物は、単独で、または細胞傷害性／抗新生物薬および抗脈管形成薬を含む他の抗腫瘍剤と組み合わせて投与することができる。細胞傷害性／抗新生物薬は、がん細胞を攻撃し、死滅させる薬剤と定義される。いくつかの細胞傷害性／抗新生物薬は、腫瘍細胞の遺伝物質をアルキル化するアルキル化剤、例えば、シスプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、トリメチレンチオホスホラミド、カルムスチン、ブスルファン、クロラムブシル、ベルスチン、ウラシルマスタード、クロマファジンおよびダカルバジン（dacarbazine）である。他の細胞傷害性／抗新生物薬は、腫瘍細胞の代謝拮抗剤、例えば、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、メトトレキサート、メルカプトプリン（mercaptopyrine）、アザチオプリンおよびプロカルバジンである。他の細胞傷害性／抗新生物薬は、抗生物質、例えば、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、マイトマイシンCおよびダウノマイシンである。これらの化合物のための数々のリボソーム製剤が市販されている。さらに他の細胞傷害性／抗新生物薬は、有糸分裂阻害剤（ビンカルカロイド）である。これらには、ビンクリスチン、ビンブラスチンおよびエトポシドが含まれる。種々の細胞傷害性／抗新生物薬には、タキソールおよびその誘導体、L-アスパラギナーゼ、抗腫瘍抗体、ダカルバジン、アザシチジン、アムサクリン、メルファラン、VM-26、イホスファミド、ミトキサントロンおよびビンデシンが含まれる。
40
50

【0530】

抗脈管形成薬は、当業者に周知である。本開示の方法および組成物における使用に適した抗脈管形成薬には、ヒト化抗体およびキメラ抗体を含む抗VEGF抗体、抗VEGFアプタマーならびにアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。新脈管形成の他の公知の阻害剤には、アンギオスタチン、エンドスタチン、インターフェロン、インターロイキン1 (α および β を含む) インターロイキン12、レチノイン酸ならびにメタロプロテイナーゼ1および2の組織阻害剤 (TIMP-1および2) が含まれる。抗脈管形成活性を有するトポイソメラーゼII阻害剤であるラゾキサンなどのトポイソメラーゼを含む小分子を使用することもできる。

【0531】

開示の化合物と併用できる他の抗がん剤には、それに限定されるものではないが、アシピシン；アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナールナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン (c i r o l e m y c i n) ；シスプラチン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジコン；ドセタキセル；ドキシルピシン；塩酸ドキシルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；ズアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモホシン；インターロイキンII (組換えインターロイキンIIまたはr I L 2を含む)、インターフェロン α -2a；インターフェロン α -2b；インターフェロン α -n1；インターフェロン α -n3；インターフェロン β -Ia；インターフェロン γ -Ib；イブプロラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン (m i t o c a r c i n) ；マイトクロミン (m i t o c r o m i n) ；ミトギリル；マイトマルシン (m i t o m a l c i n) ；マイトマイシン；ミトスペル (m i t o s p e r) ；ミトーテン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン (p e l i o m y c i n) ；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピポプロマン；ピポスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン (r i b o p r i n e) ；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピログエルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモボルフ

10

20

30

40

50

イン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオ
 テバ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸
 トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン
 ；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バプレオチド；ベルテポルフィン
 ；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピ
 ジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシ
 ジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンが
 含まれる。他の抗がん薬には、それに限定されるものではないが、20-epi-1, 2
 5ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アラルピシン；
 アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TK拮抗
 薬；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸
 ；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド
 ；新脈管癌性阻害剤；拮抗薬D；拮抗薬G；アンタレリクス；抗背方形形態形成（dor
 salizing morphogenetic）タンパク質-1；抗アンドロゲン、前
 立腺がん；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；
 アフィジコリングリシナート；アポトーシス遺伝子調節因子；アポトーシス制御因子；ア
 プリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニン脱アミノ酵素；アスラクリン；
 アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナス
 タチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バックチンIII誘導体；バラ
 ノール；バチマスタット；BCR/ABL拮抗薬；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロ
 スポリン；βラクタム誘導体；β-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF
 阻害剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペルミン（bisazir
 idinylspermine）；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；ブレ
 フレート（breflate）；プロピリミン（bropirimine）；ブドチタン
 ；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘
 導体；カナリア痘IL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノトリアゾール；カル
 ボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害剤
 ；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピ
 ンB；セトロレリクス；クロルルン（chlornis）；クロロキノキサリンスルホン
 アミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；クロ
 トリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンブレタスタチンA4；コンブ
 レタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベシジン816；クリスナトール；クリプトフ
 ィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタンスラキノ（cyc
 lopentanthraquinone）；シクロプラタム（cycloplatam）
 ；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞溶解性因子；シトスタチン；ダク
 リキシマブ（daclicimab）；デシタビン；デヒドロジデムニンB；デスロレリ
 ン；デキサメタゾン；デキシホスタミド（dexifosfamide）；デクスラゾキ
 サン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペル
 ミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジヒドロタキソール、9-；ジオキサマイシン；ジ
 フェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジ
 ン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコム
 スチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピ
 ルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲン作動薬；エストロゲ
 ン拮抗薬；エタニダゾール；リン酸エトボシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファ
 ザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フ
 レゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン（fluor
 odaunorunicin）；ホルフェニメクス；フォルメスタン；フォストリエシ
 ン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニ
 レリクス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；
 ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビ

10

20

30

40

50

シン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤；インターフェロン作動薬；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングアン；ヨードキシソルピシン；イポメアノール、4-；イロプラクト（*iroplact*）；イルソグラジン；イソベンガゾール（*isobengazole*）；イソホモハリコンドリノ（*isohomohalicondrin*）B；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリド（*kahalalide*）F；三酢酸ラメラリン-N；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球αインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リユープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖ポリアミン類似体；親油性の二糖ペプチド；親油性の白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキシリピン；ラルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶解ペプチド；マイタンシン（*maitanisine*）；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシ（*mitotoxin*）線維芽細胞増殖因子-サボリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリル脂質A+マイコバクテリウム（*mycobacterium*）細胞壁sk；モビダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多数の腫瘍抑制因子1に基づく療法；マスタード抗がん剤；ミカペルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N-アセチルジナリン；N置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチブ（*nagrestip*）；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン（*napavin*）；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節因子；窒素酸化物（*nitroxide*）抗酸化剤；ニトルリン（*nitruillyn*）；O6-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン（*oracin*）；経口サイトカイン誘導物質；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペグアスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール（*pentrozole*）；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金-トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；ブレドニゾン；プロピルビ

10

20

30

40

ス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；タンパク質Aに基づく免疫調節因子；タンパク質キナーゼC阻害剤；タンパク質キナーゼC阻害剤、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；raf拮抗薬；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レテリプチン；エチドロン酸レニウムRe 186；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメクス；ルビギノンB1；ルボキシ（*ruboxyl*）；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコ

50

フィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣薬；セムスチン；老化由来（senescence derived）阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達調節因子；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ボロカプト酸ナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール（solverol）；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン（sonermin）；スパルホス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；過度活動性血管作動性腸管ペプチド拮抗薬；スラジスタ（suradista）；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリリウム（tellurapyrylium）；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣薬；チマルファシン；サイモポエチン受容体作動薬；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオブルプリンスズ；チラパザミン；二塩化（bichloride）チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の成長抑制因子；ウロキナーゼ受容体拮抗薬；バプレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン（veramine）；ベルジン（verdins）；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスタマラマーが含まれる。一実施形態では、抗がん薬物は、5-フルオロウラシル、タキソールまたはロイコボリンである。

10

20

【0532】

用語「有効量」は、本明細書で使用される場合、「所望の結果または治療結果を達成するのに必要な投与量および期間において有効な、1種または複数のフェニルスルファミン酸の量」を意味する。有効量は、治療を受けるヒトまたは動物の病状、年齢、性別および体重などの、当技術分野で公知の因子に従って変わり得る。本明細書では、特定の投与計画を例示することができるが、当業者は、最適な治療反応を得るために投与計画を変更し得ることを理解されよう。したがって、正確な「有効量」を特定することは可能ではない。例えば、1日にいくつかの分割用量を投与することができ、またはその用量は、治療状況の危急によって示される場合には比例的に低減することもできる。さらに、本開示の組成物は、治療量を達成するのに必要な頻度で投与することができる。

30

【0533】

本開示の特定の実施形態を例示し、説明してきたが、本開示の精神および範囲から逸脱することなく様々な他の変更および改変を加え得ることが当業者には明らかとなる。したがって、添付の特許請求の範囲では、本開示の範囲内にあるかかるすべての変更および改変を包含するものとする。

【0534】

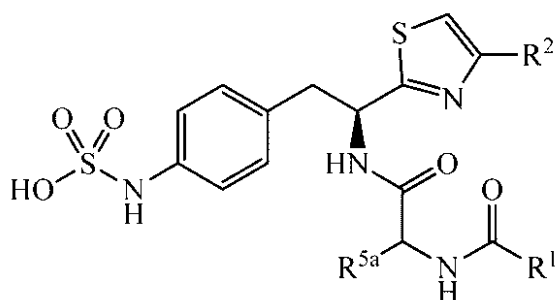
本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

40

(項1)

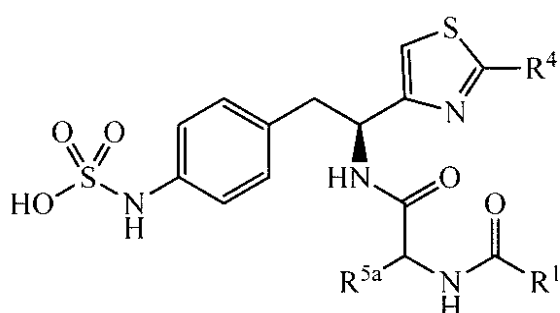
式

【化 1】



10

または
【化 2】



20

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、被験体における転移を予防するための組成物

[式中、 R^2 および R^4 は

i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；

30

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R^1 は、

i) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖または $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖アルキル；または

40

iii) 式

$-\text{[CH}_2\text{]}_t\text{R}^8$

を有する単位、

から選択されるものであり、

R^8 は、

i) 水素；

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

iii) フェニル

であり、

添え字 t は、0～4である] (但し、前記化合物は、 $4 - \{ (S) - 2 - [(S) - 2$

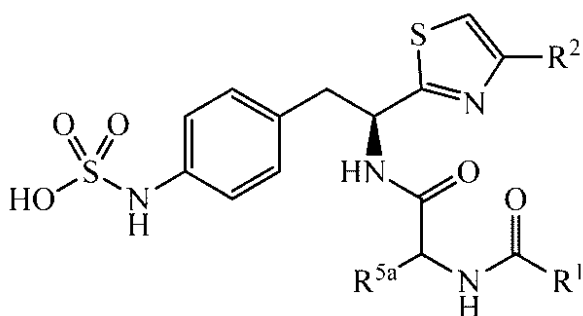
50

ー（メトキシカルボニルアミノ）ー３ーフェニルプロパンアミド］ー２ー〔２ー（チオフェンー２ーイル）チアゾールー４ーイル〕エチル} フェニルスルファミン酸ではない）。

（項 2）

式

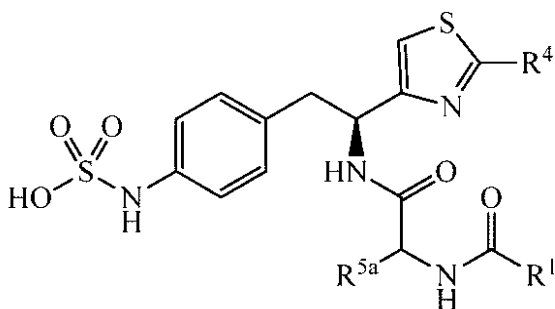
【化 3】



10

または

【化 4】



20

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、がんを有する被験体を治療するための組成物

30

〔式中、

R² および R⁴ は

i) 置換または非置換の C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキル；

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R¹ は、

i) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキル；または

ii) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C₁～C₆ 直鎖または C₃～C₆ 分枝鎖アルキル；または

iii) 式

ー〔CH₂〕_t R⁸

を有する単位、

から選択されるものであり、

R⁸ は、

40

50

i) 水素；

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

iii) フェニル

であり、

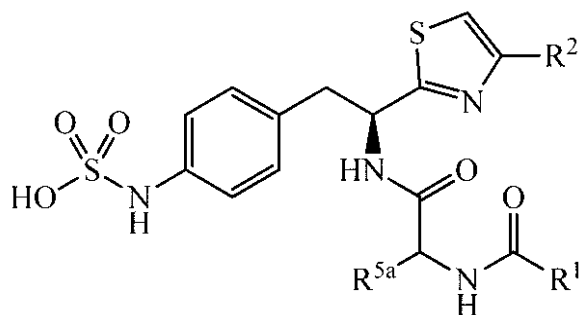
添え字 t は、0～4である]（但し、前記化合物は、4-[(S)-2-[2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸ではない）。

(項3)

式

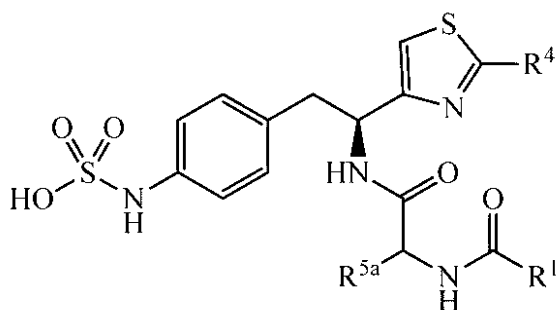
【化5】

10



20

【化6】



30

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、がんと診断された被験体を治療するための組成物

[式中、

R^2 および R^4 は

i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R^1 は、

i) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖または $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖アルキル；または

iii) 式

40

50

$-\text{[CH}_2\text{]}_t\text{R}^8$

を有する単位、

から選択されるものであり、

R^8 は、

i) 水素；

ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 分枝鎖または $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 環式アルキル；または

iii) フェニル

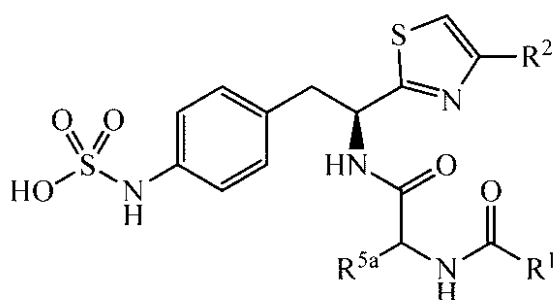
であり、

添え字 t は、 $0 \sim 4$ である】（但し、前記化合物は、 $4 - \{ (S) - 2 - [(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパンアミド] - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル\}$ フェニルスルファミン酸ではない）。

（項 4）

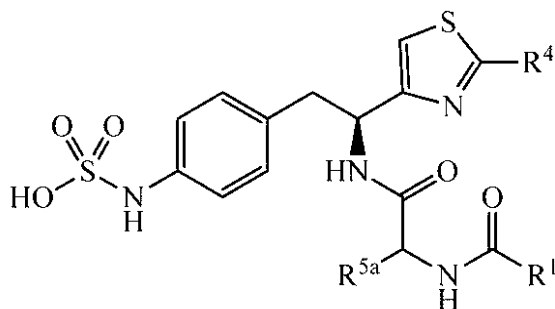
A) 式

【化 7】



または

【化 8】



を有する化合物

〔式中、

R^2 および R^4 は

i) 置換または非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 分枝鎖または $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 環式アルキル；

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R^1 は、

i) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 分枝鎖または $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 環式アルキル；または

ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 分枝鎖または $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a}は、
i) 水素；
i i) 置換または非置換の C₁～C₆ 直鎖または C₃～C₆ 分枝鎖アルキル；または
i i i) 式
— [CH₂]_t R⁸
を有する単位、
から選択されるものであり、
R⁸は、
i) 水素；
i i) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキル；または
i i i) フェニル
であり、
添え字 t は、0～4 である]（但し、前記化合物は、4－{(S)－2－[(S)－2
－(メトキシカルボニルアミノ)－3－フェニルプロパンアミド]－2－[2－(チオフ
ェン－2－イル)チアゾール－4－イル]エチル}フェニルスルファミン酸ではない)、
または
薬学的に許容されるその塩と
B) 有効量の 1 つまたは複数の化学療法剤
とを含む、被験体における転移を予防するための組成物。
(項 5)
前記化学療法剤が、タキソール、IL－2、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドキシル、
イリノテカンおよびベバシズマブから選択される、上記項 4 に記載の組成物。
(項 6)
前記がんが、腎細胞がん、肺がん、悪性黒色腫または膵臓がんである、上記項 1 から 5
のいずれかに記載の組成物。
(項 7)
R² が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキルである、上
記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 8)
R² が、エチルである、上記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 9)
R² がフェニルである、上記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 10)
R² が、チオフエニルである、上記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 11)
R⁴ が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキルである、上
記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 12)
R⁴ が、エチルである、上記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 13)
R⁴ がフェニルである、上記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 14)
R⁴ が、チオフエニルである、上記項 1 から 6 のいずれかに記載の組成物。
(項 15)
R¹ が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキルである、上
記項 1 から 14 のいずれかに記載の組成物。
(項 16)
R¹ が、メチルである、上記項 1 から 14 のいずれかに記載の組成物。
(項 17)
R¹ が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルコキシである、

10

20

30

40

50

上記項 1 から 1 4 のいずれかに記載の組成物。

(項 1 8)

R^1 が、メトキシである、上記項 1 から 1 4 のいずれかに記載の組成物。

(項 1 9)

R^1 が、tert-ブトキシである、上記項 1 から 1 4 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 0)

R^{5a} は水素である、上記項 1 から 1 9 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 1)

R^{5a} は $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキルである、上記項 1 から 1 9 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 2)

R^{5a} はイソプロピルである、上記項 1 から 1 9 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 3)

R^{5a} はイソブチルである、上記項 1 から 1 9 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 4)

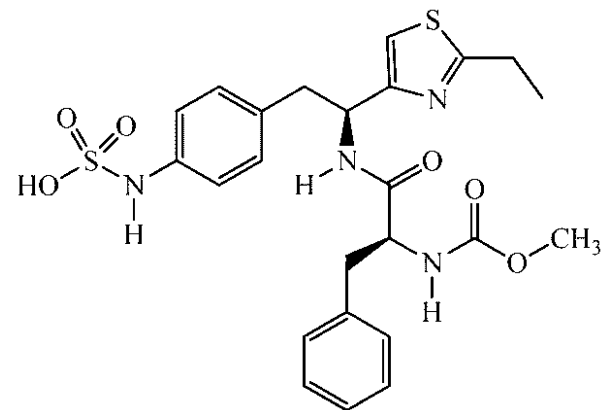
R^{5a} は $-[CH_2]R^8$ を有する単位であり、 R^8 はフェニルである、上記項 1 から 1 9 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 5)

前記化合物が、式

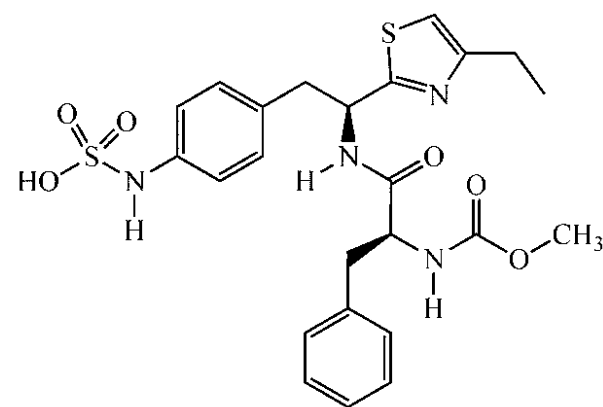
i)

【化 9】



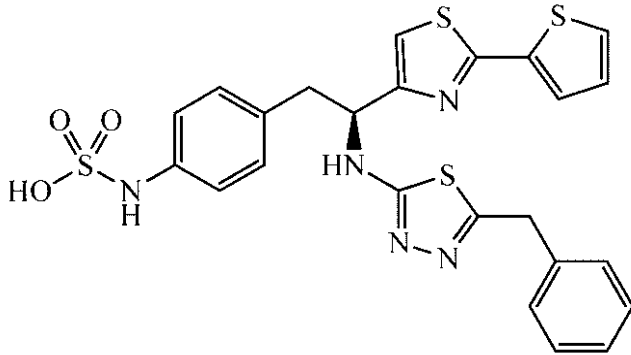
i i)

【化 1 0】



；または i i i)

【化 1 1】



10

から選択される、上記項 1 ～ 6 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 6)

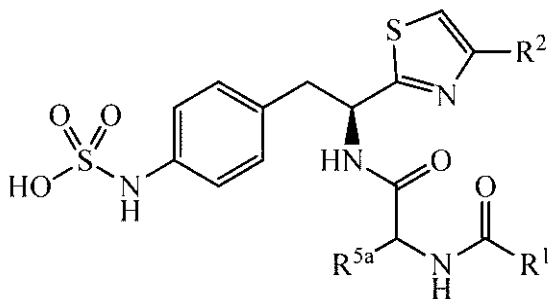
前記化合物が、アンモニウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ビスマスおよびリシンから選択されるカチオンの塩の形態である、上記項 1 から 2 5 のいずれかに記載の組成物。

(項 2 7)

a) 式

20

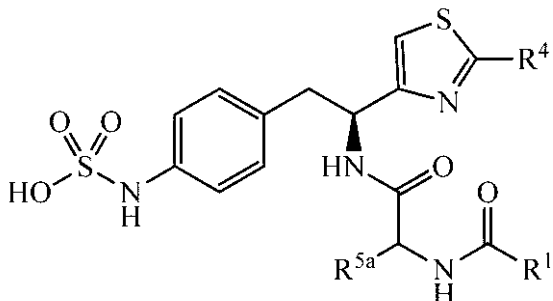
【化 1 2】



30

または

【化 1 3】



40

を有する有効量の化合物

[式中、

R² および R⁴ は

i) 置換または非置換の C₁ ～ C₆ 直鎖、C₃ ～ C₆ 分枝鎖または C₃ ～ C₆ 環式アルキル；

50

i i) 置換または非置換のフェニル；または

i i i) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R¹ は、

i) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキル；または

i i) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

i i) 置換または非置換の C₁～C₆ 直鎖または C₃～C₆ 分枝鎖アルキル；または

i i i) 式

—[CH₂]_t—R⁸

を有する単位、

から選択されるものであり、

R⁸ は、

i) 水素；

i i) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキル；または

i i i) フェニル

であり、

添え字 t は、0～4 である]（但し、前記化合物は、4—{(S)—2—[(S)—2—(メトキシカルボニルアミノ)—3—フェニルプロパンアミド]—2—[2—(チオフェン—2—イル)チアゾール—4—イル]エチル}フェニルスルファミン酸ではない)、

または

薬学的に許容されるその塩と、

b) 有効量の 1 つまたは複数の化学療法剤

(前記 1 つまたは複数の化合物と化学療法剤は、一緒に、または任意の順序で投与することができる)

とを含む、被験体のがんを治療するための組成物。

(項 28)

前記化学療法剤が、タキソール、IL-2、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドキシル、イリノテカンおよびベバシズマブから選択される、上記項 27 に記載の組成物。

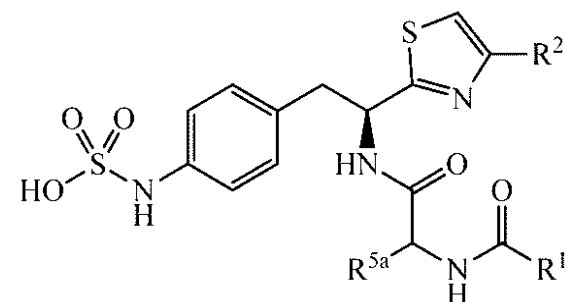
(項 29)

前記がんが、腎細胞がん、肺がん、悪性黒色腫または膵臓がんである、上記項 27 または 28 に記載の組成物。

(項 30)

式

【化 14】



または

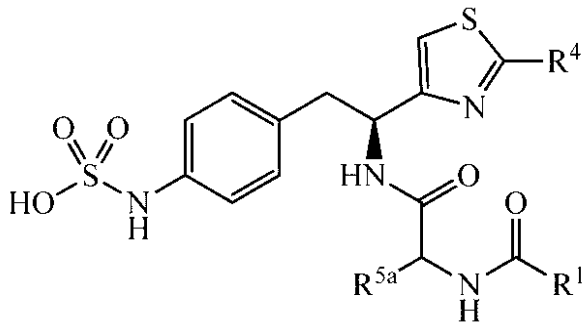
10

20

30

40

【化 15】



10

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩の、被験体における転移を予防するための医薬を製造するための使用

[式中、R² および R⁴ は、

i) 置換または非置換の C₁ ~ C₆ 直鎖、C₃ ~ C₆ 分枝鎖または C₃ ~ C₆ 環式アルキル；

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

20

R¹ は、

i) C₁ ~ C₆ 直鎖、C₃ ~ C₆ 分枝鎖または C₃ ~ C₆ 環式アルキル；または

ii) C₁ ~ C₆ 直鎖、C₃ ~ C₆ 分枝鎖または C₃ ~ C₆ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C₁ ~ C₆ 直鎖または C₃ ~ C₆ 分枝鎖アルキル；または

iii) 式

- [CH₂]_t R⁸

を有する単位、

30

から選択されるものであり、

R⁸ は、

i) 水素；

ii) C₁ ~ C₆ 直鎖、C₃ ~ C₆ 分枝鎖または C₃ ~ C₆ 環式アルキル；または

iii) フェニル

であり、

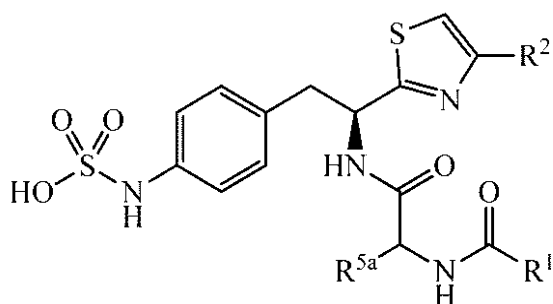
添え字 t は、0 ~ 4 である] (但し、前記化合物は、4 - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパンアミド] - 2 - [2 - (チオフェン-2-イル) チアゾール-4-イル] エチル} フェニルスルファミン酸ではない)。

(項 31)

40

式

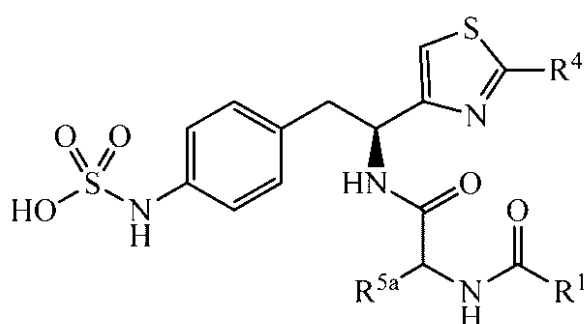
【化 1 6】



10

または

【化 1 7】



20

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩の、がんと診断された被験体を治療するための医薬を製造するための使用

[式中、 R^2 および R^4 は、

i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；

30

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R^1 は、

i) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルコキシ

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖または $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖アルキル；または

40

iii) 式

$-\text{[CH}_2\text{]}_t\text{R}^8$

を有する単位、

から選択されるものであり、

R^8 は、

i) 水素；

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

iii) フェニル

であり、

添え字 t は、 $0 \sim 4$ である] (但し、前記化合物は、 $4 - \{ (S) - 2 - [(S) - 2$

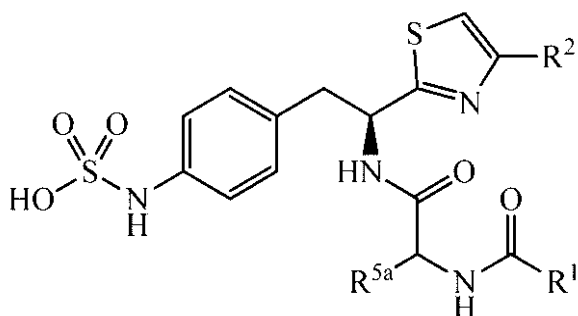
50

－（メトキシカルボニルアミノ）－３－フェニルプロパンアミド］－２－〔２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル〕エチル} フェニルスルファミン酸ではない）。

（項 ３ ２）

式

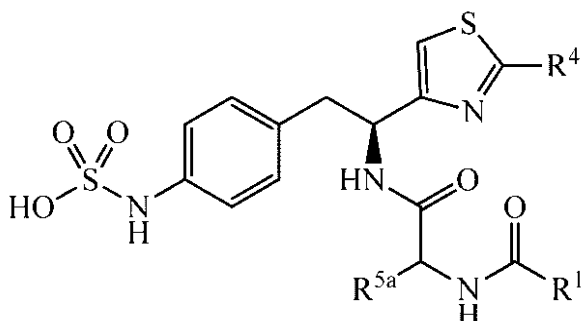
【化 １ ８】



10

または

【化 １ ９】



20

30

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩の、がんと診断された被験体を治療するための医薬を製造するための使用

〔式中、 R^2 および R^4 は、

i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

40

R^1 は、

i) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

v) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルコキシ；

から選択されるものであり、

R^{5a} は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖または $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖アルキル；または

v) 式

－〔 CH_2 〕_t R^8

を有する単位、

50

から選択されるものであり、

R^8 は、

i) 水素；

ii) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

iii) フェニル

であり、

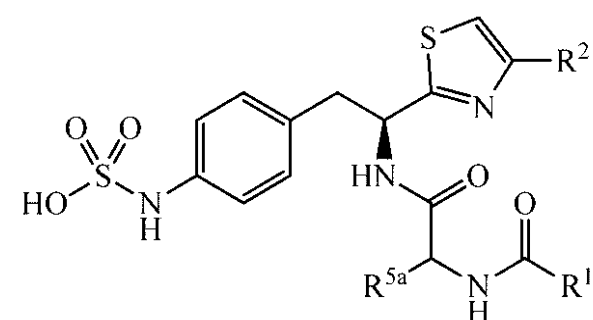
添え字 t は、0～4である]（但し、前記化合物は、4-[(S)-2-[[(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル]フェニルスルファミン酸ではない）。

(項33)

被験体における転移を予防するための医薬を製造するための化合物の使用であって、前記医薬は、

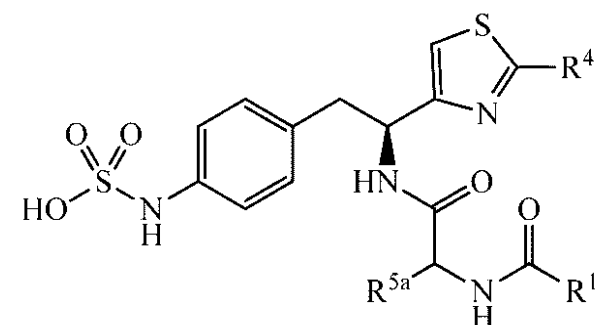
A) 式

【化20】



または

【化21】



を有する化合物

[式中、 R^2 および R^4 は、

i) 置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；

ii) 置換または非置換のフェニル；または

iii) 置換または非置換のチオフェニル

から選択されるものであり、

R^1 は、

i) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキル；または

v) $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルコキシ；

から選択されるものであり、

R^{5a}は、
i) 水素；
ii) 置換または非置換の C₁～C₆ 直鎖または C₃～C₆ 分枝鎖アルキル；または
v) 式

$$- [CH_2)_n] + R^8$$
を有する単位、
から選択されるものであり、
R⁸は、
i) 水素；
ii) C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキル；または
iii) フェニル
であり、
添え字 t は、0～4 である]（但し、前記化合物は、4-{(S)-2-[(S)-2-
- (メトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパンアミド]-2-[2-(チオフ
エン-2-イル)チアゾール-4-イル]エチル}フェニルスルファミン酸ではない)、
または
薬学的に許容されるその塩と、
B) 有効量の 1 つまたは複数の化学療法剤
とを含む、使用。
(項 3 4)
前記化学療法剤が、タキソール、IL-2、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドキシル、
イリノテカンおよびベバシズマブから選択される、上記項 3 3 に記載の使用。
(項 3 5)
前記がんが、腎細胞がん、肺がん、悪性黒色腫または膵臓がんである、上記項 3 0 から
3 4 のいずれかに記載の使用。
(項 3 6)
R² が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキルである、上
記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 3 7)
R² が、エチルである、上記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 3 8)
R² がフェニルである、上記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 3 9)
R² が、チオフェニルである、上記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 4 0)
R⁴ が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキルである、上
記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 4 1)
R⁴ が、エチルである、上記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 4 2)
R⁴ がフェニルである、上記項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 4 3)
R⁴ が、チオフェニルである、請求項 3 0 から 3 5 のいずれかに記載の使用。
(項 4 4)
R¹ が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルキルである、上
記項 3 0 から 4 3 のいずれかに記載の使用。
(項 4 5)
R¹ が、メチルである、上記項 3 0 から 4 3 のいずれかに記載の使用。
(項 4 6)
R¹ が、C₁～C₆ 直鎖、C₃～C₆ 分枝鎖または C₃～C₆ 環式アルコキシである、

10

20

30

40

50

上記項 30 から 43 のいずれかに記載の使用。

(項 47)

R^1 が、メトキシである、上記項 30 から 43 のいずれかに記載の使用。

(項 48)

R^1 が、tert-ブトキシである、上記項 30 から 43 のいずれかに記載の使用。

(項 49)

R^{5a} は水素である、上記項 30 から 48 のいずれかに記載の使用。

(項 50)

R^{5a} は $C_1 \sim C_6$ 直鎖、 $C_3 \sim C_6$ 分枝鎖または $C_3 \sim C_6$ 環式アルキルである、上記項 30 から 48 のいずれかに記載の使用。

(項 51)

R^{5a} はイソプロピルである、上記項 30 ～ 48 のいずれかに記載の使用。

(項 52)

R^{5a} はイソブチルである、上記項 30 ～ 48 のいずれかに記載の使用。

(項 53)

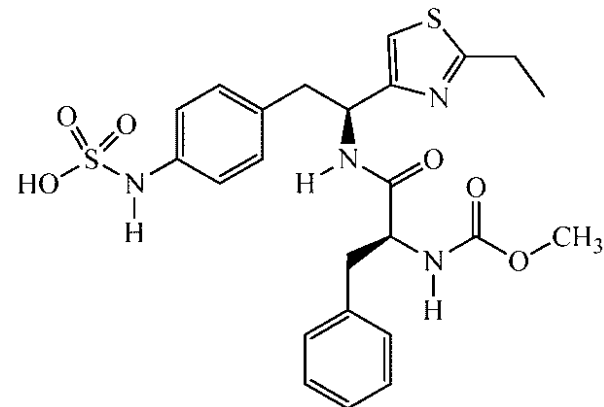
R^{5a} は $-[CH_2]R^8$ を有する単位であり、 R^8 はフェニルである、上記項 30 ～ 48 のいずれかに記載の使用。

(項 54)

前記化合物が、式

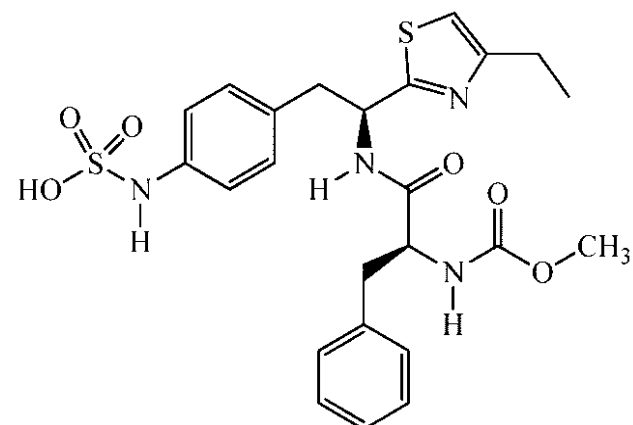
i)

【化 22】

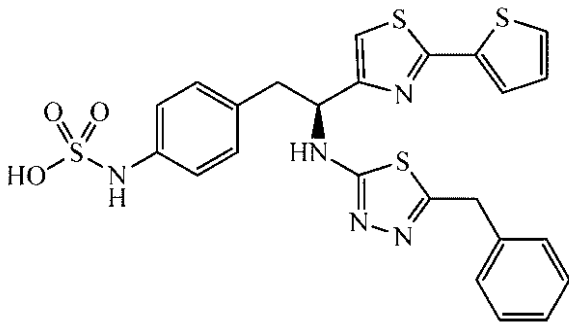


ii)

【化 23】



；または i i i)
 【化 2 4】



10

を有する化合物から選択される、上記項 3 0 ～ 3 5 のいずれかに記載の使用。
 (項 5 5)

前記化合物が、アンモニウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ビスマスおよびリシンから選択されるカチオンの塩の形態である、上記項 3 0 から 5 4 のいずれかに記載の使用。

20

【図 1】

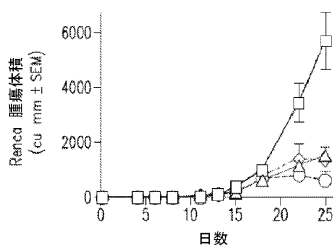


FIG.1

【図 3】

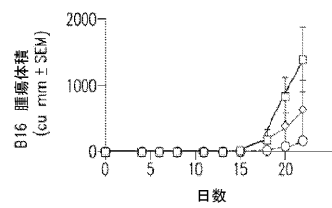


FIG.3

【図 2】

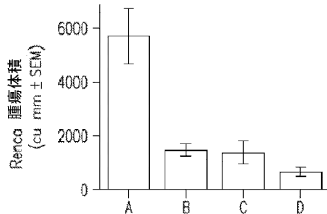


FIG.2

【図 4】

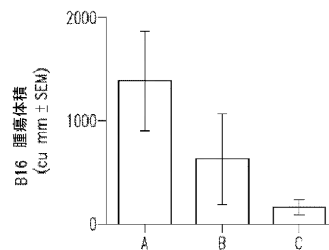


FIG.4

【図 5】

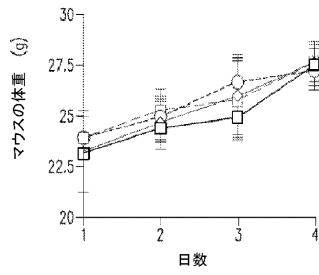


FIG.5

【図 6】

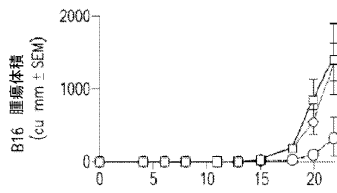


FIG.6

【図 7】

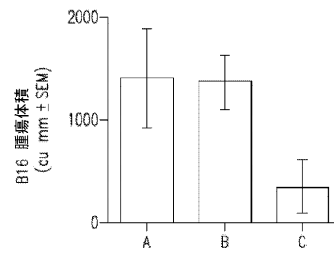


FIG.7

【図 8】

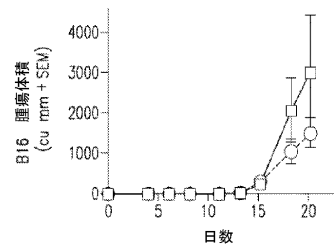


FIG.8

【図 9】

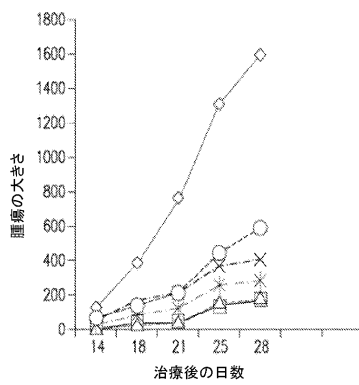


FIG.9

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/6615 (2006.01)	A 6 1 K 31/6615	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	

(72)発明者 ケビン ジェーン ピーターズ

アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 4 3, シンシナティ, マイアミ ロード 6 1 0 0

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA44 DA12 NA05 ZB262

4C085 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 BA02 BC46 BC69 BC82 BC84 BC85 CB22 DA38

EA17 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA05

NA14 ZB26