

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5261383号
(P5261383)

(45) 発行日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)

(24) 登録日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/28 (2006. 01)

C O 7 D 277/28 C S P

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

C O 7 D 277/30

C O 7 D 277/30 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

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

C O 7 D 417/14

請求項の数 65 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-518227 (P2009-518227)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月27日 (2007. 6. 27)
 (65) 公表番号 特表2009-542659 (P2009-542659A)
 (43) 公表日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/014823
 (87) 国際公開番号 W02008/002570
 (87) 国際公開日 平成20年1月3日 (2008. 1. 3)
 審査請求日 平成21年12月24日 (2009. 12. 24)
 (31) 優先権主張番号 60/816, 731
 (32) 優先日 平成18年6月27日 (2006. 6. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/816, 730
 (32) 優先日 平成18年6月27日 (2006. 6. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512225302
 エアピオ セラピューティックス, イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 オハイオ 45242,
 シンシナティ, カーバー ロード 9
 987, スイート 420
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

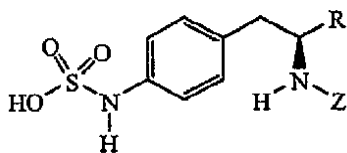
(54) 【発明の名称】 ヒトプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤および使用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

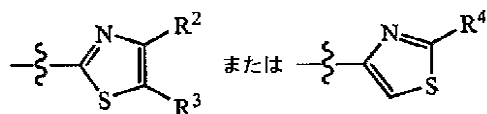
【化 2 2 3】



を有する化合物であって、式中、

R は、式：

【化 2 2 4】



を有する置換または非置換のチアゾリルであり；

R² および R³ は、それぞれ独立して、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

10

20

i i i) 置換または非置換のフェニル ;
 i v) 置換または非置換のヘテロアリール
 から選択されるか ; または
 R^2 および R^3 は、一緒になって 5 から 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 ;

該置換は、1 つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、または環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノから独立して選択され ;

R^4 は、 :

i) 水素 ;

i i) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル ;

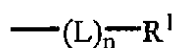
i i i) 置換または非置換のフェニル ; および

i v) 置換または非置換のヘテロアリール

から選択され ;

Z は、式 :

【化 2 2 5】



を有し ;

R^1 は、

i) 水素 ;

i i) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル ;

i i i) 置換または非置換のアリール ;

i v) 置換または非置換の複素環 ; または、

v) 置換または非置換のヘテロアリール環

から選択され ;

L は、

i) $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-$;

i i) $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$;

i i i) $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-$;

i v) $-SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_z-$;

から選択され ;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、

i) 水素 ;

i i) $C_1 - C_4$ の置換または非置換の直鎖状もしくは分枝状アルキル ;

i i i) 置換または非置換のアリール ;

i v) 置換または非置換の複素環 ;

v) 置換または非置換のヘテロアリール環

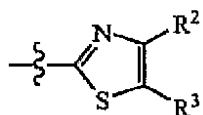
から選択され ;

指数 n は、0 または 1 であり ; 指数 w、x、y、および z は、それぞれ独立して 1 から 4 である、化合物。

【請求項 2】

R が式 :

【化 2 2 6】



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

10

20

30

40

50

R^2 および R^3 が、それぞれ水素、または置換もしくは非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、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； R^3 が水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 がメチルまたはエチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が置換または非置換のフェニルであり、 R^3 が水素である、請求項 2 に記載の化合物。 10

【請求項 7】

R^2 が置換または非置換のヘテロアリールであり、 R^3 が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

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である、請求項 7 に記載の化合物。 20

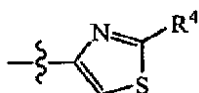
【請求項 9】

R^2 がチオフェン-2-イルまたはチオフェン-3-イルである、請求項 8 に記載の化合物。 30

【請求項 10】

R が式：

【化 227】



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 が水素または置換もしくは非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキルである、請求項 10 に記載の化合物。 40

【請求項 12】

R^4 がメチル、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、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^4 がメチルまたはエチルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^4 が置換または非置換のフェニルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^4 が置換または非置換のヘテロアリールである、請求項 10 に記載の化合物。 50

【請求項 16】

R^4 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である、請求項 15 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

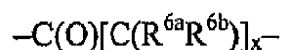
R^4 がチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

L が式：

【化 228】

20



を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、式中、 R^{6a} は、水素、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；指数 x は 1 または 2 である、化合物。

【請求項 19】

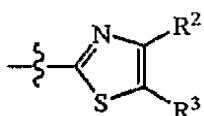
R^1 が、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、2, 3 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、および 3, 5 - ジメトキシフェニルから選択される、請求項 18 に記載の化合物。

30

【請求項 20】

R が式：

【化 229】



40

を有する、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^2 がメチルまたはエチルであり、 R^3 が水素であり、L が式 $-C(O)CH_2-$ を有する、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

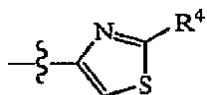
R^2 がメチルまたはエチルであり、 R^3 が水素であり、L が式 $-C(O)CH_2CH_2-$ を有する、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R が式：

50

【化 2 3 0】



を有する、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^4 がメチル、エチル、フェニル、チオフェン - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルであり、 L が式 - $C(O)CH_2$ - を有する、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^4 がメチル、エチル、フェニル、チオフェン - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルであり、 L が式 - $C(O)CH_2CH_2$ - を有する、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^1 が置換または非置換のヘテロアリールであり、該置換が、

i) $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

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ヘテロアリール；

iv) - $C(O)R^9$ ；および

v) - $NHC(O)R^9$

から選択され；

R^9 が $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状アルキル； $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状アルコキシ；または - $NHCH_2C(O)R^{10}$ であり； R^{10} が水素、メチル、エチル、および *tert* - ブチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、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により置換されている、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、置換または非置換のフェニルおよびベンジルで置換されており、該フェニルおよびベンジルの置換が、1 つ以上の

i) ハロゲン；

ii) $C_1 - C_3$ アルキル；

iii) $C_1 - C_3$ アルコキシ；

iv) - CO_2R^{11} ；および

v) - $NHCOR^{12}$

から選択され；式中、 R^{11} と R^{12} はそれぞれ独立して水素、メチルまたはエチルである、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、式 - $C(O)R^9$ を有するカルボキシにより置換されており； R^9 がメチル、メトキシ、エチル、およびエトキシから選択される、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、式 - $NHC(O)R^9$ を有するアミドによって置換されており； R^9 がメチル、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、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

式：

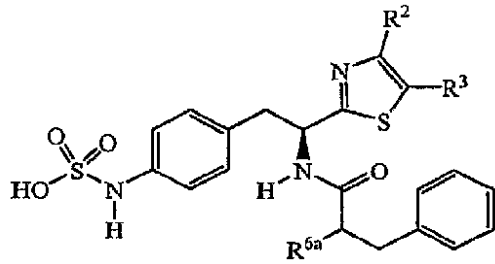
10

20

30

40

【化 2 3 1】



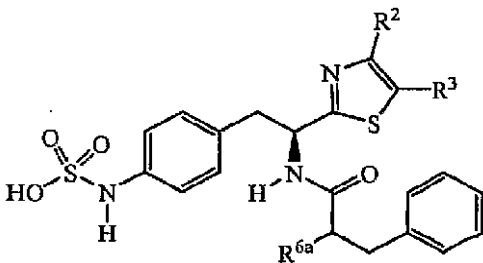
を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、式中、 R^2 はメチルまたはエチルであり、 R^3 は水素であり、 R^{6a} は、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - 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、化合物。

10

【請求項 3 2】

式：

【化 2 3 2】



20

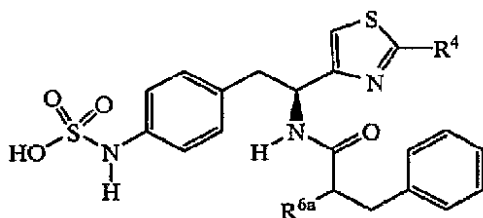
を有し、式中、 R^2 はメチルまたはエチルであり、 R^3 は水素であり、 R^{6a} は、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3 3】

式：

【化 2 3 3】



40

を有し、式中、 R^4 はメチル、エチル、フェニル、またはチオフェン - 2 - イルであり、 R^{6a} 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、請求項 1 に

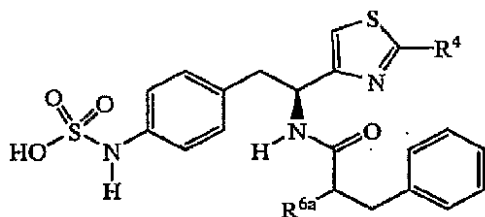
50

記載の化合物。

【請求項 3 4】

式：

【化 2 3 4】



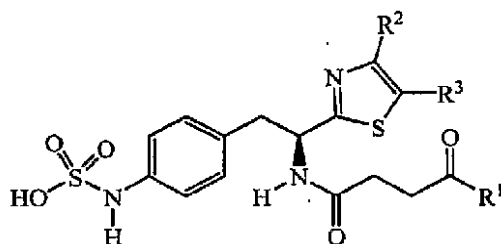
10

を有し、式中、 R^4 はメチル、エチル、フェニル、またはチオフエン - 2 - イルであり、 R^{6a} は、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、チオフエン - 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、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、およびイソオキサゾール - 3 - イルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

式：

【化 2 3 5】



20

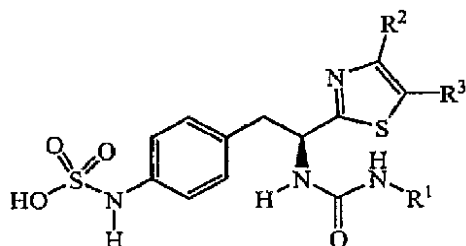
を有し、式中、 R^2 はメチル、エチル、フェニル、およびチオフエン - 2 - イルから選択され、 R^3 は水素またはメチルであり、 R^1 は、フェニル、チオフエン - 2 - イル、チオフエン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3 6】

式：

【化 2 3 6】



40

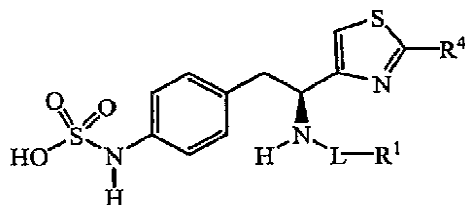
を有し、式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、メチルまたはエチルであり； R^1 はフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - 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、化合物。

【請求項 3 7】

式：

50

【化 2 3 7】



を有する化合物であって、式中、L は $-SO_2[CH_2]_z-$ であり； R^4 は $C_1 - C_4$ の直鎖状もしくは分枝状アルキル、またはチオフェン - 2 - イルであり； R^1 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；置換または非置換のアリール；または置換または非置換のヘテロアリール環であり、指数 z は、0、1 または 2 である、化合物。

10

【請求項 3 8】

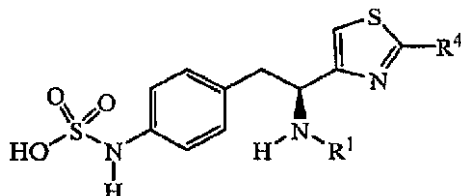
R^1 がメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - アセトアミドフェニル、(4 - メチル - カルボキシフェニル)メチル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[*b*][1, 4]オキサジン - 7 - イル、1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル、および(2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチルである、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

式：

20

【化 2 3 8】

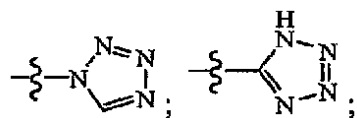


を有する化合物であって、式中、 R^1 は、置換または非置換のヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、以下：

i) 各々、式：

30

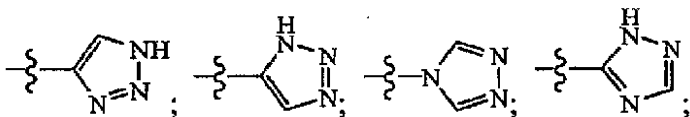
【化 2 3 9】



を有する 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イルおよび 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル；

ii) 各々、式：

【化 2 4 0】

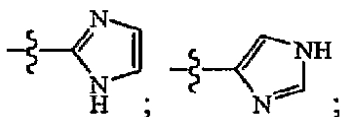


40

を有する [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、および [1, 2, 4] トリアゾール - 5 - イル；

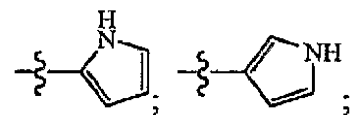
iii) 各々、式：

【化 2 4 1】



を有するイミダゾール - 2 - イルおよびイミダゾール - 4 - イル ;
i v) 各々、式 :

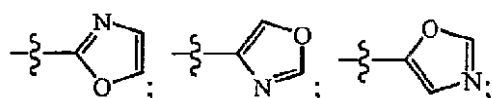
【化 2 4 2】



10

を有するピロール - 2 - イルおよびピロール - 3 - イル ;
v) 各々、式 :

【化 2 4 3】

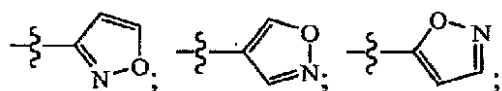


を有するオキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、およびオキサゾール - 5 - イル ;

20

vi) 各々、式 :

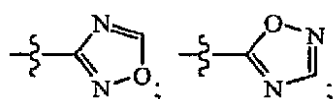
【化 2 4 4】



を有するイソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、およびイソオキサゾール - 5 - イル ;

vii) 各々、式 :

【化 2 4 5】

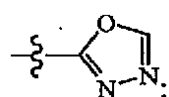


30

を有する [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルおよび [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル ;

viii) 式 :

【化 2 4 6】

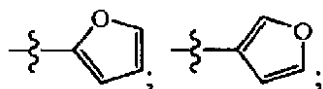


を有する [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル ;

40

ix) 各々、式 :

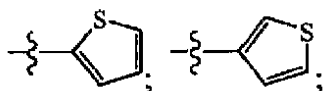
【化 2 4 7】



を有するフラン - 2 - イルおよびフラン - 3 - イル ;

x) 各々、式 :

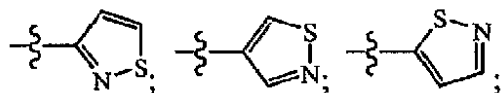
【化 2 4 8】



を有するチオフェン - 2 - イルおよびチオフェン - 3 - イル；

x i) 各々、式：

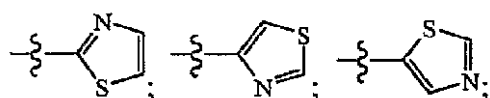
【化 2 4 9】



を有するイソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イルおよびイソチアゾール - 5 - イル；

x i i) 各々、式：

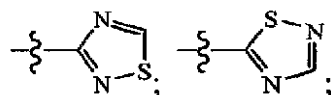
【化 2 5 0】



を有するチアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イルおよびチアゾール - 5 - イル；および

x i i i) 各々、式：

【化 2 5 1】



を有する [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イルおよび [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イル

から選択され；

該ヘテロアリールの置換は、

i) $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

i i) 置換または非置換のフェニルおよびベンジル；

i i i) 置換または非置換のヘテロアリール；

i v) $-C(O)R^9$ ；および

v) $-NHC(O)R^9$

から選択され；

R^9 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状アルキル； $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状アルコキシ；または $-NHCH_2C(O)R^{10}$ 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；

R^4 は、

i) 水素；

i i) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

i i i) 置換または非置換のフェニル；および

i v) 置換または非置換のヘテロアリール

から選択される、化合物。

【請求項 4 0】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル基、*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により置換されている、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、置換または非置換のフェニルおよびベンジルで置換されており、該フェニルおよびベンジルの置換が、1つ以上の

10

20

30

40

50

- i) ハロゲン；
- ii) $C_1 - C_3$ アルキル；
- iii) $C_1 - C_3$ アルコキシ；
- iv) $-CO_2R^{11}$ ；および
- v) $-NHCO R^{12}$

から選択され；式中、 R^{11} と R^{12} はそれぞれ独立して水素、メチル、またはエチルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項42】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、式 $-C(O)R^9$ を有するカルボキシにより置換されており； R^9 がメチル、メトキシ、エチル、およびエトキシから選択される、請求項39に記載の化合物。

10

【請求項43】

前記 R^1 の置換または非置換のヘテロアリールが、式 $-NH C(O)R^9$ を有するアミドにより置換されており； R^9 がメチル、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、請求項39に記載の化合物。

【請求項44】

R^1 が、4-(メトキシ-カルボニル)チアゾール-5-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、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、5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-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、5-[4-(メチル-カルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル、5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル、5-(4-フェニル)-オキサゾール-2-イル、5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル、5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル、5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル、5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル、5-(3-メトキシ-ベンジル)チアゾール-2-イル、4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル、および4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルから選択される、請求項39に記載の化合物。

20

【請求項45】

R^4 が、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、およびチオフエン-2-イルから選択される、請求項39に記載の化合物。

30

【請求項46】

(S)-{4-[2-(4-エチルチアゾール-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；

(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；

(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(3-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；

(S)-4-(2-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)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；

40

(S)-4-(2-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)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；

(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；

(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；

(S)-4-(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；

(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；

50

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

10

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 (2H) - イル) アセトアミド] エチル } フェニル - スルファミン酸 ; および

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

から選択される化合物。

【請求項 47】

4 - ((S) - 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) 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 ;

4 - ((S) - 2 - (2 - (3 - メトキシフェニル) 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 ;

30

4 - { (S) - 2 - (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 ;

4 - { (S) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル) 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 ;

4 - { (S) - 2 - [2 - (3 - フルオロフェニル) 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 ;

(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 ;

(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 ;

40

(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 ;

(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 ;

(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 ; および

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

50

から選択される化合物。

【請求項 48】

(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；

(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) - 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；

(S) - 4 - { 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；

(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) - 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；

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；

(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；

(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；

(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；

(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；

(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；

(S) - 4 - { 2 - [4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 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；

(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；

(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；

(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；

4 - { [(S) - 2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - (R) - 1 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；および

4 - { (S) - 2 - (3 - ベンジルウレイド) - 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

から選択される化合物。

【請求項 49】

{ 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；

4 - { (S) - 2 - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチルスルホンアミド] - 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；

{ 4 - (S) - [2 - 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；

{ 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；

(S) - 4 - { [1 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - スルホアミノ

10

20

30

40

50

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;

(S) - 4 - [2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - 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;

4 - { (S) - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] - 2 - (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;

{ 4 - (S) - [2 - (フェニルエ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;

{ 4 - (S) - [3 - (フェニルプロパ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;

(S) - { 4 - [2 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 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; および

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

から選択される化合物。

【請求項 50】

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;

(S) - 4 - (2 - (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;

4 - ((S) - 2 - (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;

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;

4 - ((S) - 2 - (5 - ((S) - 1 - (t e r t - 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;

(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;

(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 - メチルチアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸;

(S) - 4 - (2 - (2 - メチルチアゾール - 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;

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;

(S) - 4 - (2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) 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;

4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (2 - 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;

4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) 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;

(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;

(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;

10

20

30

40

50

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 ;

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 ;

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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

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 ;

(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 ;

(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) フェニルスルファミン酸 ;

(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 ;

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 ;

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 ;

(S) - 4 - [2 - (4 , 6 - ジメチルピリミデン (p y r i m i d e n e) - 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 ; および

(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から選択される化合物。

【請求項 5 1】

A) 請求項 1 に記載の 1 つ以上の化合物、またはその医薬的に許容される塩 ; および

B) 1 つ以上の賦形剤または担体

を含む医薬組成物。

【請求項 5 2】

骨格筋および心筋虚血、脳卒中、冠状動脈疾患、および末梢血管疾患から選択される疾患を治療するための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 3】

血管新生を制御するための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

化合物の使用。

【請求項 5 4】

虚血組織に血管新生させるための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 5】

皮膚移植片置換物の増殖を促進するための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 6】

組織再生誘導法 (G T R) 手順と関連して組織修復を促進するための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 5 7】

請求項 1 から 5 0 のいずれかに記載の化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 5 8】

前記化合物が、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、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、およびクエン酸塩から選択されるアニオンを含む塩である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

前記化合物が、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびビスマスから選択されるカチオンを含む塩である、請求項 5 7 に記載の化合物。

20

【請求項 6 0】

骨格筋および心筋虚血、脳卒中、冠動脈疾患、および末梢血管疾患から選択される疾患を治療するための、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 6 1】

血管新生を制御するための、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 6 2】

虚血組織に血管新生させるための、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 6 3】

30

皮膚移植片置換物の増殖を促進するための、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 6 4】

組織再生誘導法 (G T R) 手順と関連して組織修復を促進するための、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 6 5】

薬剤としての使用のための、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0 0 0 1】

本開示は、ヒトプロテインチロシンホスファターゼ (H P T P -) 阻害剤として有効な化合物に関し、それにより血管新生を制御する。本開示は、さらに、1 つ以上のヒトプロテインチロシンホスファターゼ (H P T P -) 阻害剤を含む組成物、および血管新生を制御する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

血管新生 (既存の血管構造からの新しい血管の発芽) は、広範囲にわたる生理学および病理学的プロセスにおいて重要な役割を演じている (N g u y e n , L . L . ら、I n t . R e v . C y t o l . , 2 0 4 , 1 - 4 8 , (2 0 0 1)) 。血管新生は複雑なプロ

50

セスであり、それは血管に沿って並ぶ内皮細胞とそれらの周囲環境の間の伝達によって媒介される。血管新生の初期段階では、組織細胞または腫瘍細胞は、低酸素などの環境刺激に応じて、プロ血管新生増殖因子を産生、分泌する。これらの因子は、近くの内皮細胞に拡散し、周囲の細胞外マトリクスを分解するプロテアーゼの産生と分泌に至る受容体を刺激する。活性化された内皮細胞は、遊走を開始し、これら増殖因子の源に向かう周囲組織へと増殖する (Bussolino, F., Trends Biochem. Sci., 22, 251-256, (1997))。内皮細胞は、それから増殖するのを止めて、管状構造に分化し、それは安定で成熟した血管形成の最初のステップである。その後、周皮細胞や平滑筋細胞などの周囲内皮細胞は、血管成熟に対する更なるステップにおいて、新しく形成された血管に補充される。

10

【0003】

血管新生は、天然に存在する血管新生促進因子や抗血管新生因子のバランスによって制御される。血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子およびアングリオポエチンは、多くの潜在的な血管新生促進増殖因子の2、3を代表する。これらのリガンドは、内皮細胞表面でそれらのそれぞれの受容体チロシンキナーゼと結合して、細胞遊走と増殖を促進する信号を変換する。多くの制御因子が確認されたのに対して、このプロセスの分子機構はまだ完全には理解されていない。

【0004】

持続した無制御の、または不適切に制御された血管新生によって推進される多くの疾病状態が存在する。そのような疾病状態では、無制御の、または不適切に制御された血管新生は、特定の病気を引き起こすかもしれないか、または既存の病的状態を悪化させるかもしれない。例えば、眼性血管新生は、失明の最も一般的な原因として関係しており、約20の眼病の病理学の基礎をなす。関節炎などの特定の従来の既存の状態では、新しく形成された毛細血管は、関節に侵入して、軟骨を破壊する。糖尿病において、網膜で形成された新しい毛細管は硝子体液に侵入し、出血と失明を引き起こす。固形腫瘍の増殖と転移は、また、血管新生-依存性である (Folkmanら、「Tumor Angiogenesis」、Chapter 10, 206-32, in The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohnら、編集、W.B. Saunders, (1995))。直径2mmを超えるまで大きくなる腫瘍は、それら自身の血液供給を得なければならず、新しい毛細血管の増殖を誘発することによってそうしなければならないことが示された。これらの新しい血管が腫瘍に包埋されたあと、それらは腫瘍細胞が循環系に入って、遠い部位 (例えば、肝臓、肺または骨) に転移する手段と同様に、腫瘍の増殖に必須の栄養分と増殖因子を提供する (Weidner, New Eng. J. Med., 324, 1, 1-8 (1991))。腫瘍を有する動物での薬剤として使用される場合、血管新生の天然の抑制剤は、小さな腫瘍の増殖を防ぐ可能性がある (非特許文献1)。いくつかのプロトコルにおいて、そのような抑制剤の使用は、処置の中止の後でさえ、腫瘍縮小と休眠状態に至る (非特許文献2)。さらに、特定の腫瘍に対する血管新生の抑制剤を供給することは、他の治療的な療法に対するそれらの応答を増強する可能性を有する (非特許文献3)。

20

30

【0005】

多くの疾患の状態は、持続性の無制御の、または不適切に制御された血管新生によって推進されるけれども、いくつかの疾患の状態は、増加した血管新生によって処置することができた。組織の増殖と修復は、生物学的現象であり、そこでは細胞増殖と血管新生が起こる。このように、傷修復の重要な一側面は、損傷を受けた組織の血管新生による血管再生である。

40

【0006】

慢性の、非治癒性の傷は、老人人口の長期間の罹患率の大きな原因である。これは、特に重症で非治癒性の皮膚潰瘍を発現する寝たきりの患者または糖尿病の患者の場合がそうである。これらの症例の多くでは、治癒の遅れは、不十分な血液供給の結果であるか、連続的な圧力もしくは血管閉塞の結果としてである。小動脈アテローム性動脈硬化症または

50

静脈鬱血による劣った毛管の血行は、傷害組織の修復の失敗の一因となる。そのような組織は、効果的に病原性有機体を除くためによく血管化された組織を必要とする身体の生来の防御システムによって挑まれずに増殖する微生物にしばしば感染する。その結果、大部分の治療的な介入は、虚血組織への血流を回復することに集中し、それによって栄養分と免疫学的因子の傷の部位へのアクセスを可能としている。

【 0 0 0 7 】

大血管でのアテローム性動脈硬化の病変は、罹患した組織に血管増殖を調整することによって改善されることができた組織虚血を引き起こす可能性がある。例えば、冠状動脈中のアテローム性動脈硬化の病変は、側副動脈の増殖を刺激することにより血流を回復することができた場合、防ぐことができたであろう狭心症および心筋梗塞を引き起こすかもしれない。同様に、足を満たす大動脈でのアテローム性動脈硬化の病変は、運動を制限し、ある場合には切断を必要とする骨格筋中の虚血を引き起こすかもしれない、それはまた、血管新生療法で血流を改善することにより防止されるかもしれない。

【 0 0 0 8 】

糖尿病や高血圧などの他の疾患は、小血管（例えば細動脈と毛細血管）の数と密度の減少によって特徴づけられる。これらの小血管は、酸素と栄養分の送達にとって重要である。これらの血管の数と密度の減少は、跛行、虚血性潰瘍、加速型高血圧症と腎不全を含む、高血圧と糖尿病の悪い結果に関与する。これらの一般的疾患と多くの他のそれほど一般的でない疾患（例えば、バージャー（Burger）病）は、血管新生療法を使用する小血管の数と密度を増加させることによって寛解することができた。

【 0 0 0 9 】

血管新生を制御するための1つの手段は、患者をヒトのプロテインチロシンホスファターゼ（HPTP-）阻害剤（Kruegarら、EMBO J., 9, (1990)）で治療することであり、したがって、この必要性を満たすために、本開示の化合物は製造された。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 1 0 】

【非特許文献1】O'Reillyら、Cell (1994) 79, 315 - 28

【非特許文献2】O'Reillyら、Cell (1997) 88, 277 - 85

【非特許文献3】Teischerら、Int. J. Cancer (1994) 51, 920 - 25

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

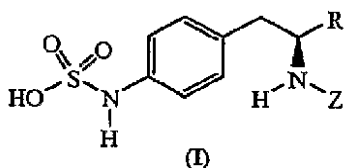
【 0 0 1 1 】

要旨

本開示は、以下に示される式（I）：

【 0 0 1 2 】

【化1】



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩に関し、そこでは、R基とZ基は、下記に提供されるいろいろな選択肢の説明のいずれかにより定義することができる。式（I）の化合物および/またはそれらの医薬的に許容される塩は、ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ（HPTP-）阻害剤であることが判明し、したがって、ヒトで血管新生を制御することができ、以下のものに限定されないが、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、癌、鎌状赤血球貧血、類肉腫、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、

動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、マイコバクテリア感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近視、視窩、シュタルガルト病、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後の合併症、ルベオーシス関連疾患、および増殖性硝子体網膜症、クローン病および潰瘍性大腸炎、乾癬、類肉腫症、関節リウマチ、血管腫、オスラー・ウェーバー・ランデュ（Osler-Weber-Rendu）病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、固形腫瘍もしくは血液媒介性腫瘍、および後天性免疫不全症候群、骨格筋および心筋虚血、脳卒中、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、および冠状動脈疾患を含む様々な疾患を治療する。

10

【0013】

本開示は、更に、式（I）の化合物の1つ以上、およびその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0014】

本開示は、また、血管新生を制御し、それにより、血管新生に影響を受ける疾患の治療を提供する方法に関し、前記方法は、本明細書で記載される式（I）を有する1つ以上の化合物、およびその医薬的に許容される塩の有効量をヒトに投与することから成る方法である。

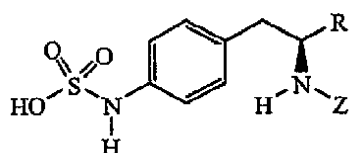
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目1）

20

式：

【化223】

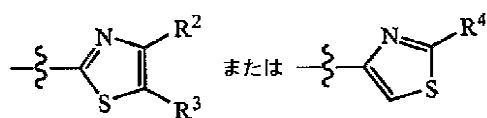


を有する化合物であって、式中、

R は、式：

30

【化224】



を有する置換または非置換のチアゾリル単位であり；

R² および R³ は、それぞれ独立して、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

40

iii) 置換または非置換のフェニル；

iv) 置換または非置換のヘテロアリール

から選択されるか；または

R² および R³ は、一緒になって5から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る；

該置換は、1つ以上の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、または環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択され；

R⁴ は、：

i) 水素；

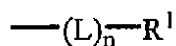
ii) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

50

i i i) 置換または非置換のフェニル；および
i v) 置換または非置換のヘテロアリール
から選択される単位であり；

Z は、式：

【化 2 2 5】



を有する単位であり；

R¹ は、

i) 水素；

i i) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

i i i) 置換または非置換のアリール；

i v) 置換または非置換の複素環；または、

v) 置換または非置換のヘテロアリール環

から選択され；

L は、

i) -C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-；

i i) -C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-；

i i i) -C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-；

i v) -SO₂[C(R^{8a}R^{8b})]_z-；

から選択される結合単位であり；

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、

i) 水素；

i i) C₁ - C₄ の置換または非置換の直鎖状もしくは分枝状アルキル；

i i i) 置換または非置換のアリール；

i v) 置換または非置換の複素環；

v) 置換または非置換のヘテロアリール環

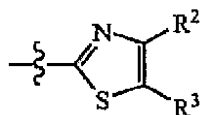
から選択され；

指数 n は、0 または 1 であり；指数 w、x、y、および z は、それぞれ独立して 1 から 4 である、化合物。

(項目 2)

R が式：

【化 2 2 6】



を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R² および R³ が、それぞれ水素、または置換もしくは非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R² が、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；R³ が水素である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R² がメチルまたはエチルである、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

R^2 が置換または非置換のフェニルであり、 R^3 が水素である、項目 2 に記載の化合物

。

(項目 7)

R^2 が置換または非置換のヘテロアリールであり、 R^3 が水素である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 8)

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、項目 7 に記載の化合物。

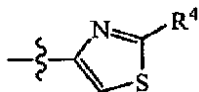
(項目 9)

R^2 がチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

R が式：

【化 2 2 7】



を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

R^4 が水素または置換もしくは非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキルである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

R^4 がメチル、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、 R^3 が水素である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

R^4 がメチルまたはエチルである、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

R^4 が置換または非置換のフェニルであり、 R^3 が水素である、項目 10 に記載の化合物。

(項目 15)

R^4 が置換または非置換のヘテロアリールである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 16)

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、項目 15 に記載の化合物。

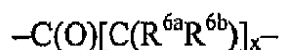
(項目 17)

R⁴ がチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルである、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

L が式：

【化 228】



を有する、項目 1 に記載の化合物であって、式中、R^{6a} は、水素、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；指数 x は 1 または 2 である、化合物。

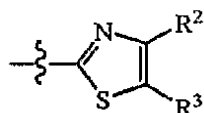
(項目 19)

R¹ 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る、項目 18 に記載の化合物。

(項目 20)

R が式：

【化 229】



を有する、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

R² がメチルまたはエチルであり、R³ が水素であり、L が式 - C (O) C H₂ - を有する、項目 20 に記載の化合物。

(項目 22)

R² がメチルまたはエチルであり、R³ が水素であり、L が式 - C (O) C H₂ C H₂ - を有する、項目 20 に記載の化合物。

(項目 23)

R が式：

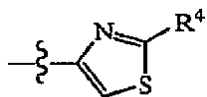
10

20

30

40

【化 2 3 0】



を有する、項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 4)

R⁴ がメチル、エチル、フェニル、チオフェン - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルであり、L が式 - C (O) C H₂ - を有する、項目 2 3 に記載の化合物。

10

(項目 2 5)

R⁴ がメチル、エチル、フェニル、チオフェン - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルであり、L が式 - C (O) C H₂ C H₂ - を有する、項目 2 3 に記載の化合物

(項目 2 6)

R¹ が置換または非置換のヘテロアリール単位であり、該置換が、

i) C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

i i) 置換または非置換のフェニルおよびベンジル；

i i i) 置換または非置換のヘテロアリール；

i v) - C (O) R⁹；および

v) - N H C (O) R⁹

20

から選択され；

R⁹ が C₁ - C₆ の直鎖状および分枝状アルキル；C₁ - C₆ の直鎖状および分枝状アルコキシ；または - N H C H₂ C (O) R¹⁰ であり；R¹⁰ が水素、メチル、エチル、および t e r t - ブチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 7)

前記 R¹ の置換または非置換のヘテロアリール単位が、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、s e c - ブチル、および t e r t - ブチルから選択されるアルキル単位により置換されている、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

前記 R¹ の置換または非置換のヘテロアリール単位が、置換または非置換のフェニルおよびベンジルで置換されており、該フェニルおよびベンジルの置換が、1 つ以上の

i) ハロゲン；

i i) C₁ - C₃ アルキル；

i i i) C₁ - C₃ アルコキシ；

i v) - C O₂ R¹¹；および

v) - N H C O R¹²

から選択され；式中、R¹¹ と R¹² はそれぞれ独立して水素、メチルまたはエチルである、項目 2 6 に記載の化合物。

30

(項目 2 9)

前記 R¹ の置換または非置換のヘテロアリール単位が、式 - C (O) R⁹ を有するカルボキシ単位により置換されており；R⁹ がメチル、メトキシ、エチル、およびエトキシから選択される、項目 2 6 に記載の化合物。

40

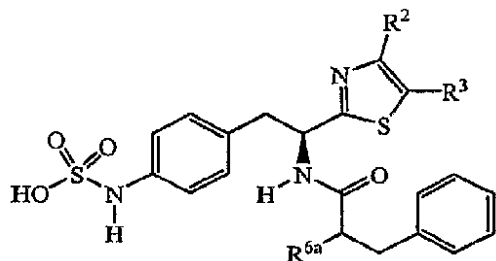
(項目 3 0)

前記 R¹ の置換または非置換のヘテロアリール単位が、式 - N H C (O) R⁹ を有するアミド単位によって置換されており；R⁹ がメチル、メトキシ、エチル、エトキシ、t e r t - ブチル、および t e r t - ブトキシから選択される、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 1)

式：

【化 2 3 1】

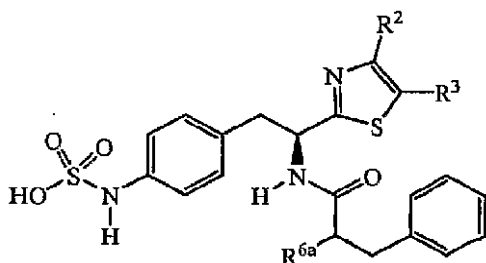


を有する、項目 1 に記載の化合物であって、式中、 R^2 はメチルまたはエチルであり、 R^3 は水素であり、 R^{6a} は、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - 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、化合物。

(項目 3 2)

式：

【化 2 3 2】

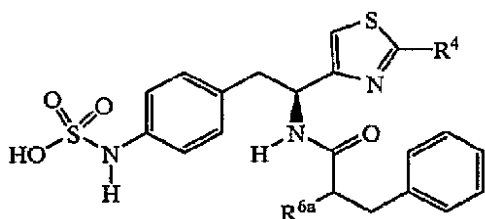


を有し、式中、 R^2 はメチルまたはエチルであり、 R^3 は水素であり、 R^{6a} は、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、およびイソオキサゾール - 3 - イルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 3)

式：

【化 2 3 3】



を有し、式中、 R^4 はメチル、エチル、フェニル、またはチオフェン - 2 - イルであり、 R^{6a} 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

10

20

30

40

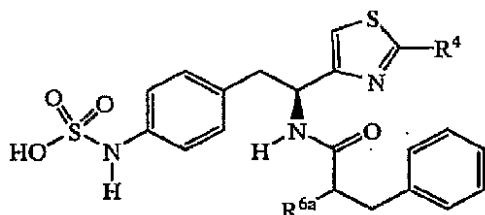
50

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、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 4)

式：

【化 2 3 4】



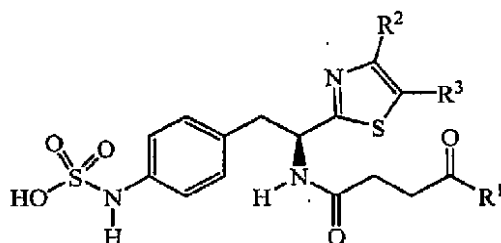
10

を有し、式中、 R^4 はメチル、エチル、フェニル、またはチオフェン - 2 - イルであり、 R^{6a} は、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、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、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、およびイソオキサゾール - 3 - イルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 5)

式：

【化 2 3 5】



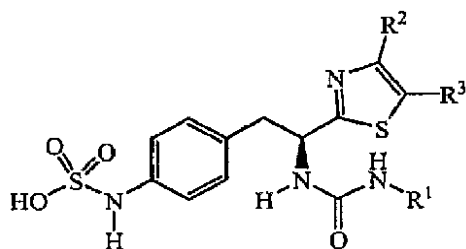
30

を有し、式中、 R^2 はメチル、エチル、フェニル、およびチオフェン - 2 - イルから選択され、 R^3 は水素またはメチルであり、 R^1 は、フェニル、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、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、およびイソオキサゾール - 3 - イルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 6)

式：

【化 2 3 6】



40

を有し、式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、メチルまたはエチルであり； R^1 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

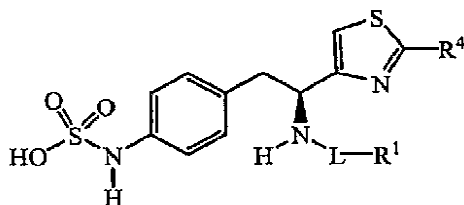
50

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、項目1に記載の化合物。

(項目37)

式：

【化237】



10

を有する化合物であって、式中、Lは $-SO_2[CH_2]_z-$ であり； R^4 は C_1-C_4 の直鎖状もしくは分枝状アルキル、またはチオフェン-2-イルであり； R^1 は置換または非置換の C_1-C_6 の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；置換または非置換のアリール；または置換または非置換のヘテロアリール環であり、指数 z は、0、1または2である、化合物。

20

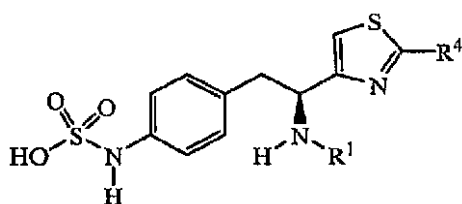
(項目38)

R^1 がメチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フェニル、4-フルオロフェニル、4-アセトアミドフェニル、(4-メチル-カルボキシフェニル)メチル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-7-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、および(2-メチルチアゾール-4-イル)メチルである、項目37に記載の化合物。

(項目39)

式：

【化238】

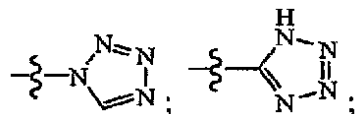


30

を有する化合物であって、式中、 R^1 は、置換または非置換のヘテロアリール単位であり、該ヘテロアリール単位は、以下：

i) 各々、式：

【化239】

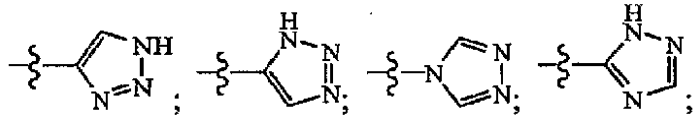


40

を有する1,2,3,4-テトラゾール-1-イルおよび1,2,3,4-テトラゾール-5-イル；

ii) 各々、式：

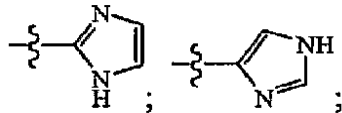
【化 2 4 0】



を有する [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、および [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル；

i i i) 各々、式：

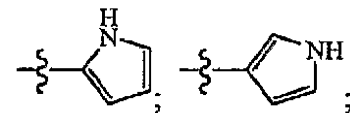
【化 2 4 1】



を有するイミダゾール - 2 - イルおよびイミダゾール - 4 - イル；

i v) 各々、式：

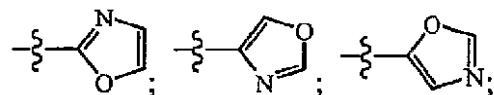
【化 2 4 2】



を有するピロール - 2 - イルおよびピロール - 3 - イル；

v) 各々、式：

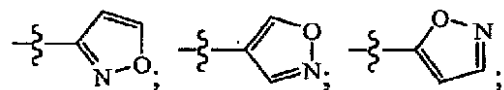
【化 2 4 3】



を有するオキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、およびオキサゾール - 5 - イル；

v i) 各々、式：

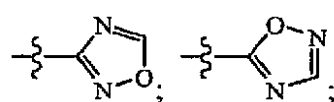
【化 2 4 4】



を有するイソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、およびイソオキサゾール - 5 - イル；

v i i) 各々、式：

【化 2 4 5】



を有する [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルおよび [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル；

v i i i) 式：

10

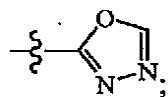
20

30

40

50

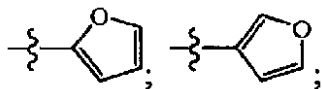
【化 2 4 6】



を有する [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル ;

i x) 各々、式 :

【化 2 4 7】

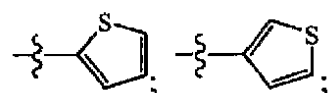


10

を有するフラン - 2 - イルおよびフラン - 3 - イル ;

x) 各々、式 :

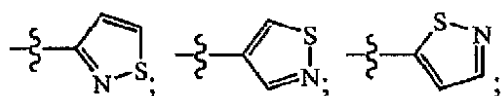
【化 2 4 8】



を有するチオフェン - 2 - イルおよびチオフェン - 3 - イル ;

x i) 各々、式 :

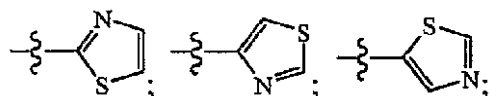
【化 2 4 9】



を有するイソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イルおよびイソチアゾール - 5 - イル ;

x i i) 各々、式 :

【化 2 5 0】

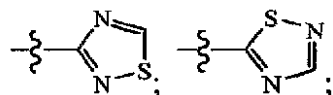


30

を有するチアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イルおよびチアゾール - 5 - イル ; および

x i i i) 各々、式 :

【化 2 5 1】



40

を有する [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イルおよび [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イル

から選択され ;

該ヘテロアリール単位の置換は、

i) $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル ;

i i) 置換または非置換のフェニルおよびベンジル ;

i i i) 置換または非置換のヘテロアリール ;

i v) $-C(O)R^9$; および

50

v) -NH C (O) R⁹

から選択され；

R⁹は、C₁ - C₆の直鎖状および分枝状アルキル；C₁ - C₆の直鎖状および分枝状アルコキシ；または -NHCH₂C (O) R¹⁰であり；R¹⁰は水素、メチル、エチル、およびtert - ブチルから選択され；

R⁴は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換のC₁ - C₆の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；および

iv) 置換または非置換のヘテロアリール

から選択される単位である、化合物。

(項目40)

前記R¹の置換または非置換のヘテロアリール単位が、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル基、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り置換されている、項目39に記載の化合物。

(項目41)

前記R¹の置換または非置換のヘテロアリール単位が、置換または非置換のフェニルおよびベンジルで置換されており、該フェニルおよびベンジルの置換が、1つ以上の

i) ハロゲン；

ii) C₁ - C₃アルキル；

iii) C₁ - C₃アルコキシ；

iv) -CO₂R¹¹；および

v) -NHCO R¹²

から選択され；式中、R¹¹とR¹²はそれぞれ独立して水素、メチル、またはエチルである、項目39に記載の化合物。

(項目42)

前記R¹の置換または非置換のヘテロアリール単位が、式 - C (O) R⁹を有するカルボキシ単位により置換されており；R⁹がメチル、メトキシ、エチル、およびエトキシから選択される、項目39に記載の化合物。

(項目43)

前記R¹の置換または非置換のヘテロアリール単位が、式 - NH C (O) R⁹を有するアミド単位により置換されており；R⁹がメチル、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、項目39に記載の化合物。

(項目44)

R¹が、4 - (メトキシ - カルボニル)チアゾール - 5 - 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、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、5 - (2 - メトキシフェニル)オキサゾール - 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、5 - [4 - (メチル - カルボキシ)フェニル]オキサゾール - 2 - イル、5 - (3 - メトキシベンジル)オキサゾール - 2 - イル、5 - (4 - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル、5 - (2 - メトキシフェニル)チアゾール - 2 - イル、5 - (3 - メトキシフェニル)チアゾール - 2 - イル、5 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル、5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル、5 - (3 - メトキシ - ベンジル)チアゾール - 2 - イル、4 - (3 - メトキシフェニル)チアゾール - 2 - イル、および4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2 - イルから選択される、項目39に記載の化合物。

(項目45)

R⁴が、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、およびチオフェン - 2 - イルから選択される、項目39に記載の化合物。

(項目46)

10

20

30

40

50

(S) - { 4 - [2 - (4 - エチルチアゾール - 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 ;

(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 ;

(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - (3 - 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 ;

(S) - 4 - (2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) 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 ;

(S) - 4 - (2 - (2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) 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 ;

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 ;

(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 ;

(S) - 4 - (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 ;

(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 ;

(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 ;

20

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

30

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ; および

40

(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 - スルファミン酸から選択される化合物。

(項目 47)

4 - ((S) - 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) 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 ;

4 - ((S) - 2 - (2 - (3 - メトキシフェニル) 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 ;

4 - { (S) - 2 - (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 ;

50

4 - { (S) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル) 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 ;

4 - { (S) - 2 - [2 - (3 - フルオロフェニル) 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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ; および

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

から選択される化合物。

(項目 48)

(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 ;

(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) - 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 ;

(S) - 4 - { 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 ;

(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) - 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 ;

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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(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 ;

(S) - 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 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 ;

(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 ;

(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 ;

(S) - 4 - (2 - (3 - ベンジルウレイド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル) エチル) フェニル - スルファミン酸 ;

4 - { [(S) - 2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - (R) - 1 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 ; および

4 - { (S) - 2 - (3 - ベンジルウレイド) - 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

から選択される化合物。

(項目 4 9)

{ 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 ;

10

4 - { (S) - 2 - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチルスルホンアミド] - 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 ;

{ 4 - (S) - [2 - 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 ;

{ 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 ;

(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 ;

(S) - 4 - [2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - 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 ;

20

4 - { (S) - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] - 2 - (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 ;

{ 4 - (S) - [2 - (フェニルエ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 ;

{ 4 - (S) - [3 - (フェニルプロパ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 ;

(S) - { 4 - [2 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 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 ; および

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

から選択される化合物。

(項目 5 0)

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 ;

(S) - 4 - (2 - (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 ;

4 - ((S) - 2 - (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 ;

40

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 ;

4 - ((S) - 2 - (5 - ((S) - 1 - (t e r t - 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 ;

(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 ;

50

- (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 - メチルチアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 ;
- (S) - 4 - (2 - (2 - メチルチアゾール - 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 ;
- 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 ;
- (S) - 4 - (2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) 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 ;
- 4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (2 - 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 ; 10
- 4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) 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 ;
- (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 ;
- (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 ;
- 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 ; 20
- 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 ;
- 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 ;
- (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 ;
- (S) - 4 - { 2 - [4 - (2 - エトキシ - 2 - オクソエチル) 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 ; 30
- (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 ;
- (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 ;
- (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 ;
- 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 ; 40
- (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 ;
- (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) フェニルスルファミン酸 ;
- (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 ;
- 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 ;
- 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] 50

- 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 ;

(S) - 4 - [2 - (4 , 6 - ジメチルピリミデン (p y r i m i d e n e) - 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 ; および

(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から選択される化合物。

(項目 5 1)

A) 項目 1 に記載の 1 つ以上の化合物、またはその医薬的に許容される塩 ; および

B) 1 つ以上の賦形剤または担体を含む組成物。

10

(項目 5 2)

項目 1 に記載の化合物をヒトに投与することを含む、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、癌、鎌状赤血球貧血、類肉腫、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎 / 硝子体炎、マイコプラズマ感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、近視、視窩、シユタルガルト病、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後の合併症、ルベオーシス関連疾患、および増殖性硝子体網膜症から

20

(項目 5 3)

疾患を処置するための方法であって、そのような治療を必要とすると診断されたヒトに、該疾患を処置するのに有効な量で、項目 1 に記載の 1 つ以上の化合物またはその医薬的に有効な塩の量を投与することを含み、該疾患は、クローン病および潰瘍性大腸炎、乾癬、類肉腫症、関節リウマチ、血管腫、オスラー・ウェーバー・ランデュ (O s l e r - W e b e r - R e n d u) 病、または遺伝性出血性毛細血管拡張症、固形腫瘍もしくは血液媒介性腫瘍、および後天性免疫不全症候群から選択される、方法。

(項目 5 4)

疾患を処置するための方法であって、そのような治療を必要とすると診断されたヒトに、該疾患を処置するのに有効な量で、項目 1 に記載の 1 つ以上の化合物またはその医薬的に有効な塩の量を投与することを含み、該疾患は、骨格筋および心筋虚血、脳卒中、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、冠状動脈疾患から選択される、方法。

30

(項目 5 5)

項目 1 に記載の化合物をヒトに投与することを含むヒトでの血管新生を制御するための方法。

(項目 5 6)

項目 1 に記載の化合物をヒトに投与することを含むヒトでの虚血組織に血管新生させるための方法。

(項目 5 7)

項目 1 に記載の化合物をヒトに投与することを含むヒトでの皮膚移植片置換物の増殖を促進するための方法。

40

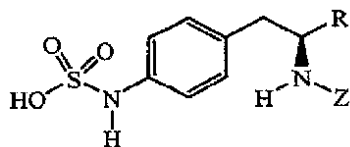
(項目 5 8)

項目 1 に記載の化合物をヒトに投与することを含むヒトでの組織再生誘導法 (G T R) 手順と関連して組織修復を促進するための方法。

(項目 5 9)

式 :

【化 2 5 2】

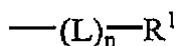


を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩であって、式中、Rは、

- i) 5 から 10 個の環原子を有する置換または非置換の複素環；または、
- ii) 5 から 10 個の環原子を有する置換または非置換のヘテロアリール環から選択され；

Zは、式：

【化 2 5 3】



を有する単位であり、

R¹は、

- i) 水素；
 - ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；
 - iii) 置換または非置換のアリール；
 - iv) 置換または非置換の複素環；または
 - v) 置換または非置換のヘテロアリール環
- から選択され；

Lは、

- i) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_w-$ ；
- ii) $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{6a}\text{R}^{6b})]_x-$ ；
- iii) $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{7a}\text{R}^{7b})]_y\text{C}(\text{O})-$ ；
- iv) $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})]_z-$

から選択される結合単位であり；

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、およびR^{8b}は、それぞれ独立して、

- i) 水素；
 - ii) C₁ - C₄の置換または非置換の直鎖状もしくは分枝状アルキル；
 - iii) 置換または非置換のフェニル；
 - iv) 5 から 10 個の環原子を有する置換または非置換の複素環；または、
 - v) 5 から 10 個の環原子を有する置換または非置換のヘテロアリール環
- から選択され；

指数nは、0 または 1 であり；指数w、x、y、およびzは、それぞれ独立して1 から 4 である、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

(項目 6 0)

Rが5員のヘテロアリール環である、項目59に記載の化合物。

(項目 6 1)

Rが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 3]トリアゾリル、1, 2, 3, 4 - テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4]オキサジアゾリル、[1, 3, 4]オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、イソチアゾリル、チアゾリル、[1, 2, 4]チアジアゾリル、および[1, 3, 4]チアジアゾリルから選択される、項目60に記載の化合物。

(項目 6 2)

Rが5員の複素環である、項目59に記載の化合物。

(項目 6 3)

R が、ピロリジニル、4, 5 - ジヒドロイミダゾリル、ピロリジノニル、イミダゾリジノニル、1 H - イミダゾール - 2 (3 H) - オンイル (o n l y)、イミダゾリジン - 2, 4 - ジオニル、チアゾリジン - 2 - オンイル、および 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オンイルから選択される、項目 6 2 に記載の化合物。

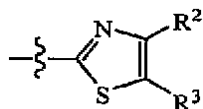
(項目 6 1)

R が、チアゾリル、イミダゾリル、またはオキサゾリルから選択される単位である、項目 5 9 に記載の化合物。

(項目 6 2)

R が、式：

【化 2 5 4】



を有する、項目 6 1 に記載の化合物であって、式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；

iv) 置換または非置換のヘテロアリール

から選択されるか；または

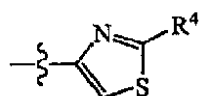
R^2 および R^3 は、一緒になって 5 から 7 個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成することができ；

該置換は、1 つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択される、化合物。

(項目 6 3)

R が、式：

【化 2 5 5】



を有する、項目 6 1 に記載の化合物であって、式中、 R^4 は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、または環状アルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；および

iv) 置換または非置換のヘテロアリール

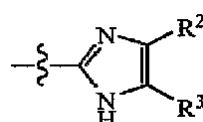
から選択される単位であり；

該置換は、1 つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択される、化合物。

(項目 6 4)

R が、式：

【化 2 5 6】



10

20

30

40

50

を有する、項目 6 1 に記載の化合物であって、式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、

- i) 水素；
- ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、または環状アルキル；
- iii) 置換または非置換のフェニル；
- iv) 置換または非置換のヘテロアリール

から選択されるか；または、

R^2 および R^3 は、一緒になって 5 から 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；

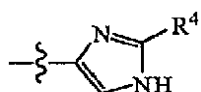
該置換は、1 つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択される、化合物。

10

(項目 6 5)

R が、式：

【化 2 5 7】



を有する、項目 6 1 に記載の化合物であって、式中、 R^4 は、

- i) 水素；
- ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；
- iii) 置換または非置換のフェニル；および
- iv) 置換または非置換のヘテロアリール

20

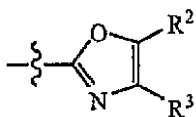
から選択される単位であり；

該置換は、1 つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択される、化合物。

(項目 6 6)

R が、式：

【化 2 5 8】



30

を有する、項目 6 1 に記載の化合物であって、式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、

- i) 水素；
- ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；
- iii) 置換または非置換のフェニル；
- iv) 置換または非置換のヘテロアリール

40

から選択されるか；または

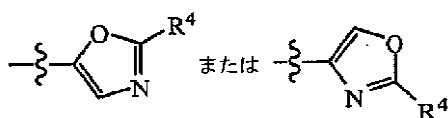
R^2 および R^3 は、一緒になって 5 から 7 個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成することができ；

該置換は、1 つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択される、化合物。

(項目 6 7)

R が、式：

【化 2 5 9】



を有する、項目 6 1 に記載の化合物であって、式中、 R^4 は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；および

iv) 置換または非置換のヘテロアリール

10

から選択される単位であり；

該置換は、1つ以上の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、またはシアノ単位から独立して選択される、化合物。

(項目 6 8)

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素または置換もしくは非置換のメチル、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、*tert*-ブチル、フェニル、1, 2, 3, 4-テトラゾリル、[1, 2, 3]トリアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4]オキサジアゾリル、[1, 3, 4]オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアゾリル、[1, 2, 4]チアジアゾリル、および[1, 3, 4]チアジアゾリルである、項目 6 2、6 4、または 6 6 のいずれかに記載の化合物。

20

(項目 6 9)

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素または置換もしくは非置換のメチル、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、*tert*-ブチル、フェニル、1, 2, 3, 4-テトラゾリル、[1, 2, 3]トリアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4]オキサジアゾリル、[1, 3, 4]オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアゾリル、[1, 2, 4]チアジアゾリル、および[1, 3, 4]チアジアゾリルである、項目 6 3、6 5、または 6 7 のいずれかに記載の化合物。

30

(項目 7 0)

R が 6 員のヘテロアリール環である、項目 5 9 に記載の化合物。

(項目 7 1)

R がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルから選択される、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 2)

R が 6 員の複素環である、項目 5 9 に記載の化合物。

(項目 7 3)

R がモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピペリジノニルから選択される、項目 7 2 に記載の化合物。

40

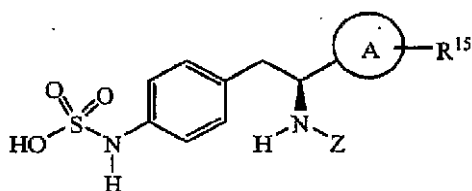
(項目 7 4)

R が、1H-インドリル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジニル、5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニル、7H-ピロロ[2, 3-c]ピリダジニル、5H-ピロロ[3, 2-c]ピリダジニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、7H-イミダゾ[4, 5-c]ピリダジニル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニル、7H-プリニル、9H-プリニル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、およびイソキノリン-4-イルである、項目 5 9 に記載の化合物。

(項目 7 5)

50

式：
【化 2 6 0】



を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

10

A は、5 から 10 個の環原子を有する置換または非置換の複素環もしくはヘテロアリアル環であり；

R^{15} は、水素に対する 1 つ以上の置換を表し、該置換は、それぞれ独立して、

i) 直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル、およびアルキニル；

ii) 置換または非置換のアリール；

iii) 置換または非置換の複素環；

iv) 置換または非置換のヘテロアリアル；

v) $-(CR^{17a}R^{17b})_qOR^{16}$ ；

vi) $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)R^{16}$ ；

vii) $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)OR^{16}$ ；

20

viii) $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)N(R^{16})_2$ ；

ix) $-(CR^{17a}R^{17b})_qN(R^{16})_2$ ；

x) ハロゲン；

xi) $-CH_mX_n$ (X はハロゲンであり、m は 0 から 2 であり、 $m+n=3$ である)

；

xii) $-(CR^{17a}R^{17b})_qSO_2R^{16}$ ；および

xiii) $-(CR^{17a}R^{17b})$

から選択され；

各 R^{16} は、水素、置換または非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキルから独立して選択されるか；または 2 つの R^{16} 単位は、一緒になって 3 から 7 個の原子を含む環を形成することができ； R^{17a} と R^{17b} は、それぞれ独立して、水素または直鎖状もしくは分枝状のアルキルであり；指数 q は 0 から 4 であり；

30

式中、さらに R^{15} が、

i) 直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル、およびアルキニル；

ii) 置換または非置換のアリール；

iii) 置換または非置換の複素環；

iv) 置換または非置換のヘテロアリアル

から選択される単位であるとき、 R^{15} は、水素と置換する 1 つ以上の任意の R^{18} 単位によりさらに置換されることができ、各 R^{18} 単位は、独立して、

i) 直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル、およびアルキニル；

40

ii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pOR^{19}$ ；

iii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pC(O)R^{19}$ ；

iv) $-(CR^{20a}R^{20b})_pC(O)OR^{19}$ ；

v) $-(CR^{20a}R^{20b})_pC(O)N(R^{19})_2$ ；

vi) $-(CR^{20a}R^{20b})_pN(R^{19})_2$ ；

vii) ハロゲン；

viii) $-CH_mX_n$ (X はハロゲンであり、m は 0 から 2 であり、 $m+n=3$ である)；

ix) $-(CR^{20a}R^{20b})_pSO_2R^{19}$ ；および

x) $-(CR^{20a}R^{20b})_pSO_3R^{19}$

50

から選択され；

各 R^{19} は、水素、置換もしくは非置換の直鎖状、分枝状、または環状のアルキルから独立して選択されるか；または2つの R^{19} 単位は、一緒になって3から7個の原子を含む環を形成することができ； R^{20a} と R^{20b} は、それぞれ独立して、水素または直鎖状もしくは分枝状のアルキルであり；指数 p は0から4であり；および

Z は、

i i) 置換または非置換の直鎖状、分枝状もしくは環状のアルキル；

i i i) 置換または非置換のアリール；

i v) 置換または非置換の複素環；

v) 置換または非置換のヘテロアリール環

10

から選択される1つ以上の単位を含む単位であり；

Z 単位上の各置換は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状アルキル、または環状のアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-SO_2R^{11}$ から選択され；各 R^{11} は、独立して、水素、置換または非置換の $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル；置換または非置換のフェニルもしくはベンジルであるか；または2つの R^{11} 単位は一緒になって3から7個の原子を含む環を形成することができる、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

(項目76)

A が、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 3] トリアゾリル、1, 2, 3, 4 - テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4] オキサジアゾリル、[1, 3, 4] オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、イソチアゾリル、チアゾリル、[1, 2, 4] チアジアゾリル、[1, 3, 4] チアジアゾリル、ピロリジニル、4, 5 - ジヒドロイミダゾリル、ピロリジノニル、イミダゾリジノニル、1H - イミダゾール - 2 (3H) オンイル、イミダゾリジン - 2, 4 - ジオニル、チアゾリジン - 2 - オンイル、2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オンイル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、1H - インドリル、1H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジニル、7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジニル、5H - ピロロ[2, 3 - b] ピラジニル、7H - ピロロ[2, 3 - c] ピリダジニル、5H - ピロロ[3, 2 - c] ピリダジニル、1H - ベンゾ[d] イミダゾリル、7H - イミダゾ[4, 5 - c] ピリダジニル、1H - イミダゾ[4, 5 - b] ピラジニル、7H - プリニル、9H - プリニル、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノリン - 4 - イル、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル、およびイソキノリン - 4 - イルから選択される環である、項目75に記載の化合物。

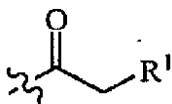
20

30

(項目77)

Z が、式：

【化261】



40

を有する、項目59または75のいずれかに記載の化合物であって、式中、

R^1 は、置換または非置換のフェニルもしくはナフチルであり；該置換はそれぞれ独立して、

i) $C_1 - C_{12}$ の直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル、およびアルキニル；

i i) 置換または非置換の C_6 もしくは C_{10} アリール；

i i i) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ 複素環；

i v) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ ヘテロアリール環；

v) $-(CR^{14a}R^{14b})_zOR^{13}$ ；

50

$v i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z C(O) R^{1 3};$
 $v i i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z C(O) O R^{1 3};$
 $v i i i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z C(O) N(R^{1 3})_2;$
 $i x) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z N(R^{1 3})_2;$
 $x) \text{ ハロゲン};$
 $x i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z C N;$
 $x i i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z N O_2;$
 $x i i i) - C H_j X_k \text{ (X はハロゲンであり、j は 0 から 2 であり、j + k = 3 である)};$
 $x i v) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z S R^{1 3};$
 $x v) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z S O_2 R^{1 3};$ および
 $x v i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_z S O_3 R^{1 3}$

から選択され;

各 $R^{1 3}$ は、独立して、水素、置換または非置換の $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキルであるか; または 2 つの $R^{1 3}$ 単位は、一緒になって 3 から 7 個の原子を含む環を形成することができ; $R^{1 4 a}$ と $R^{1 4 b}$ は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_4$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルであり; 指数 p は 0 から 4 である、化合物。

(項目 77)

Z が、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 3] トリアゾリル、1, 2, 3, 4 - テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4] オキサジアゾリル、[1, 3, 4] オキサジアゾリル、フラニル、チオフェニル、イソチアゾリル、チアゾリル、[1, 2, 4] チアジアゾリル、[1, 3, 4] チアジアゾリル、ピロリジニル、4, 5 - ジヒドロイミダゾリル、ピロリジノニル、イミダゾリジノニル、1H - イミダゾール - 2 (3H) オンイル、イミダゾリジン - 2, 4 - ジオニル、チアゾリジン - 2 - オンイル、2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オンイル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、モルホリニル、ペリジニル、ペラジニル、ペリジノニル、1H - インドリル、1H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジニル、7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジニル、5H - ピロロ[2, 3 - b] ピラジニル、7H - ピロロ[2, 3 - c] ピリダジニル、5H - ピロロ[3, 2 - c] ピリダジニル、1H - ベンゾ[d] イミダゾリル、7H - イミダゾ[4, 5 - c] ピリダジニル、1H - イミダゾ[4, 5 - b] ピラジニル、7H - プリニル、9H - プリニル、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノリン - 4 - イル、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル、およびイソキノリン - 4 - イルから選択される環である、項目 75 に記載の化合物。

(項目 78)

項目 1、2、10、31 から 39、46 から 50、59、および 75 のいずれかに記載の化合物の医薬的に許容される塩。

(項目 79)

前記化合物が、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、酪酸塩、ピルピン酸塩、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、およびクエン酸塩から選択されるアニオンを含む塩である、項目 78 に記載の化合物。

(項目 80)

前記化合物が、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびビスマスから選択されるカチオンを含む塩である、項目 78 に記載の化合物。

【0015】

これらと他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明と添付の特許請求の範囲を読むことにより、当業者にとって明らかとなるであろう。引用されるすべての文書は、関連した部分において、参照することによって本明細書に取り込まれ、任意の文書の引用は、それが本開示に関する先行技術であることを認容するものとして解釈してはならない。

【発明を実施するための形態】

【0016】

詳細な説明

本明細書およびそれに続く特許請求の範囲において、多くの用語が言及されるが、これらは定義されて以下の意味を有する。

【0017】

本明細書における全てのパーセンテージ、割合および比率は、特に明記しない限り、重量比である。全ての温度は、特に明記しない限り、摂氏()である。

【0018】

「医薬的に許容される」とは、すなわち、生物学的またはそれ以外で有害ではない物質、すなわち、臨床的に許容されない生物学的影響を生じたりせず、または、それが含有される医薬組成物の他の成分のいずれかと有害な様式で相互作用せずに、関連した活性化化合物と共に個体に投与できる物質を意味する。

10

【0019】

本明細書の記載および特許請求の範囲を通して、「含む(から成る)(comprise)」およびこの言葉の他の形態「含むこと(から成ること)(comprising)」および「含む(から成る)(comprises)」は、これらに限定され、他を排除することを意図するものではないが、例えば他の添加物、構成要素、整数またはステップを含むことを意味する。

【0020】

20

本明細書および添付の請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、他に文脈で明らかに指示がなければ、複数の指示物を含む。それゆえ、例えば、「組成物(a composition)」への言及は、2以上のそのような組成物の混合物を含み、「フェニルスルファミン酸(phenylsulfamic acid)」への言及は、2以上のそのようなフェニルスルファミン酸の混合物を含み、「化合物(the compound)」への言及は、2以上のそのような化合物の混合物を含む。

【0021】

「任意(optional)」または「場合により(optionally)」とは、引き続いて記述された事象または状況が起こり得るかまたは起こり得ないこと、およびこの記述が、該事象または状況が起こる場合および該事象が起こらない場合を含むことを意味する。

30

【0022】

範囲は、本明細書中にて、「約(about)」のある特定値から、および/または「約(about)」の他の特定値までとして表わされる。このような範囲が表記されるとき、他の態様は、ある特定値からおよび/または他の特定値までを包含する。同様に、値が、先行詞である「約(about)」を使用することにより、近似値として表わされるとき、その特定値は、他の態様を形成することが分かる。さらに、これらの範囲の各々の終点は、他の終点に関連して、また、他の終点とは無関係に、意味を有することが分かる。また、本明細書に開示される多くの値があり、各値はまた、その値自身に加えて「約(about)」のその特定値として本明細書では開示されることがさらに理解されるであろう。例えば、値「10」が開示された場合、「約10」もまた開示されている。また、ある値が開示された場合、当業者に適切に理解されるように、その値「以下の(less than or equal to)」、「その値以上の(greater than or equal to the value)」、およびその値の間の可能な範囲もまた開示されることが理解される。例えば、値「10」が開示された場合、「10以上」だけでなく「10以下」も開示されている。また、出願を通して、データがいくつかの異なるフォーマットで提供され、そして、このデータが終点および出発点ならびにデータポイントの任意の組み合わせのための範囲を意味することが理解される。例えば、特定のデータポイント「10」と特定のデータポイント「15」が開示された場合、10および

40

50

15に対して、それより大きい、それ以上、それ未満、それ以下、およびそれと同等であることが10から15の間と同様に開示されていると考えられることもまた理解される。また、2つの特定単位の間、各々の単位も開示されていることが理解される。例えば、10と15が開示された場合、そのときには11、12、13および14もまた開示されている。

【0023】

有機単位は、例えば、1個から26個の炭素原子、1個から18個の炭素原子、1個から12個の炭素原子、1個から8個の炭素原子、または1個から4個の炭素原子を有することができる。有機ラジカルは、しばしば、その有機ラジカルの炭素原子の少なくとも一部に結合した水素を有する。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルであり、いくつかの実施形態では、有機ラジカルは、そこにまたはその中に結合した1個から10個の無機ヘテロ原子を含むことができ、これらには、ハロゲン、酸素、イオウ、窒素、リンなどが挙げられる。有機ラジカルの例には、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環、または置換複素環ラジカルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、これらの用語は、本明細書中の他の箇所で定義される。ヘテロ原子を含有する有機ラジカルの少数の非限定的な例には、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカルなどが挙げられる。

【0024】

置換および非置換の直鎖状、分枝状、または環状アルキル単位は、以下の非限定的な例を含む：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)、シクロプロピル(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)、シクロブチル(C_4)、シクロペンチル(C_5)、シクロヘキシル(C_6)など；しかし置換された直鎖状、分枝状、または環状アルキルの非限定的な例は、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)、2,2,2-トリフルオロエチル(C_3)、3-カルボキシプロピル(C_3)、2,3-ジヒドロキシシクロブチル(C_4)などを含む。

【0025】

置換および非置換の直鎖状、分枝状、または環状アルケニルは、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称する)(C_3)、イソプロペニル(2-メチルエテン-2-イルとも称する)(C_3)、ブテン-4-イル(C_4)などを含む；直鎖状または分枝状のアルケニルの非限定的な例は、2-クロロエテニル(2-クロロビニルとも称する)(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)などを含む。

【0026】

置換および非置換の直鎖状または分枝状のアルキニルは、エチニル(C_2)、プロパ-2-イニル(プロパルギルとも称する)(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)を含む；置換された直鎖状または分枝状のアルキニルの非限定的な例は、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)などを含む。

【0027】

本明細書で使用される用語「アリール」は、非局在化パイ電子を有する共役平面炭素環系だけから成る有機環を意味し、その非限定的な例は、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}) を含む。アリール環は、別の有機または無機のラジカルで置換された 1 個以上の水素原子を有することができる。置換されたアリール環の非限定的な例は、以下のものを含む：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})。

10

【0028】

用語「ヘテロアリール」は、5 から 10 個の原子を有する芳香環系を意味する。該環は、単環、例えば、少なくとも 1 つの環原子が窒素、酸素または硫黄（これらに限定されない）のヘテロ原子である、5 個または 6 個の原子を有する環である。または、「ヘテロアリール」は、8 から 10 個の原子を有する縮合環系を意味し、そこでは環の少なくとも 1 つが芳香環であり、芳香環の少なくとも 1 個の原子は、窒素、酸素または硫黄（これらに限定されない）のヘテロ原子である。

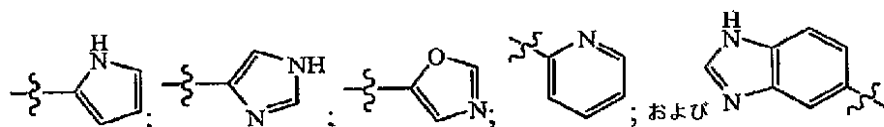
【0029】

以下は、本開示によるヘテロアリール環の非限定的な例である：

【0030】

20

【化 2】

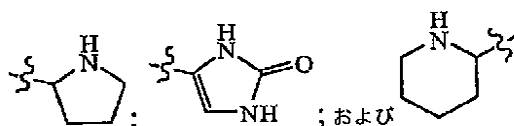


用語「複素環」は、3 から 10 個の原子を有する環系を意味し、そこでは環原子のうちの少なくとも 1 個が窒素、酸素または硫黄（これらに限定されない）のヘテロ原子である。該環は、単環、縮合環、または 2 環式環であり得る。複素環の非限定的な例は、以下を含む：

【0031】

30

【化 3】



本明細書でさらに記載されるように、前記のヘテロアリール環または複素環の全ては、水素に対して 1 つ以上の置換基で場合により置換することができる。

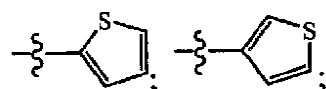
【0032】

本開示の記載を通して、「チオフェン 2 - イルおよびチオフェン - 3 - イル」のつづりは、各々、式：

40

【0033】

【化 4】



を有するヘテロアリール単位を記述するのに用いられる；しかし、本開示の化合物を命名する際に、これらの部分のための化学命名法は、それぞれ「チオフェン - 2 - イルおよびチオフェン - 3 - イル」と一般的につづられる。ここに、用語「チオフェン - 2 - イルおよびチオフェン - 3 - イル」は、これらの環を単位または部分として記述するときに使われ、それは本開示の化合物を構成し、どの環が本明細書で言及されているかを当業者に明

50

白にするためだけにある。

【 0 0 3 4 】

用語「置換(された)(substituted)」は、明細書を通して使われる。用語「置換(された)」は、本明細書では、「非環式または環式を問わず、本明細書の下記で定義される置換基または数個の置換基で置換された1個以上の水素原子を有する炭化水素部分」として定義される。水素原子を置換するとき、該単位は、炭化水素部分の1個の水素原子、2個の水素原子、または3個の水素原子を一度に置き換えることができる。さらに、これらの置換基は、2つの隣接した炭素上で2個の水素原子を置換して前記置換基、新しい部分、または単位を形成する。例えば、単一の水素原子置換を必要とする置換単位は、ハロゲン、水酸基などを含む。2個の水素原子置換は、カルボニル、オキシミノなどを含む。隣接した炭素原子からの2個の水素原子置換は、エポキシなどを含む。3個の水素置換はシアノなどを含む。用語「置換された」は、本明細書を通して使用され、炭化水素部分、とりわけ、芳香環、アルキル鎖が置換基により置換された1個以上の水素原子を有することを示す。ある部分が「置換された」として記述される場合は、任意の数の水素原子が置換されてもよい。例えば、4-ヒドロキシフェニルは、「置換された芳香族炭素環」であり、(N,N-ジメチル-5-アミン)オクタニルは、「置換されたC₈アルキル単位であり、3-グアニジノプロピルは、「置換されたC₃アルキル単位」であり、2-カルボキシピリジニルは、「置換されたヘテロアリール単位」である。

10

【 0 0 3 5 】

以下は、単位上で水素原子を置換することのできる単位の非限定的な例である：

20

i) C₁ - C₁₂の直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル、およびアルキニル；例えば、メチル(C₁)、エチル(C₂)、エテニル(C₂)、エチニル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソ-プロピル(C₃)、シクロプロピル(C₃)、3-プロペニル(C₃)、1-プロペニル(2-メチルエテニルとも称する)(C₃)、イソプロペニル(2-メチルエテン-2-イルとも称する)(C₃)、プロパ-2-イニル(プロパルギルとも称する)(C₃)、プロピン-1-イル(C₃)、n-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソ-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、シクロブチル(C₄)、ブテン-4-イル(C₄)、シクロペンチル(C₅)、シクロヘキシル(C₆)；

ii) 置換または非置換のC₆またはC₁₀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(C₁₀)またはナフチレン-2-イル(C₁₀)とも称する)；

30

iii) 下記に記述される、置換または非置換のC₁ - C₉複素環；

iv) 下記に記述される、置換または非置換のC₁ - C₉ヘテロアリール環；

v) - (CR^{1 4 a}R^{1 4 b})_zOR^{1 3}；例えば、-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、および-CH₂OCH₂CH₂CH₃；

vi) - (CR^{1 4 a}R^{1 4 b})_zC(O)R^{1 3}；例えば、-COCH₃、-CH₂COCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃、および-CH₂COCH₂CH₂CH₃；

40

vii) - (CR^{1 4 a}R^{1 4 b})_zC(O)OR^{1 3}；例えば、-CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃、および-CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃；

viii) - (CR^{1 4 a}R^{1 4 b})_zC(O)N(R^{1 3})₂；例えば、-CONH₂、-CH₂CONH₂、-CONHCH₃、-CH₂CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、および-CH₂CON(CH₃)₂；

ix) - (CR^{1 4 a}R^{1 4 b})_zN(R^{1 3})₂；例えば、-NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃)、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、および-CH₂NH(CH₂CH₃)；

x) ハロゲン；-F、-Cl、-Br、および-I；

50

$x i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_Z C N ;$
 $x i i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_Z N O_2 ;$
 $x i i i) - C H_j X_k ;$ 式中、 X はハロゲンであり、 j は 0 から 2 であり、 $j + k = 3$ である；例えば、 $-C H_2 F$ 、 $-C H F_2$ 、 $-C F_3$ 、 $-C C l_3$ 、または $-C B r_3$ ；
 $x i v) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_Z S R^{1 3} ;$ $-S H$ 、 $-C H_2 S H$ 、 $-S C H_3$ 、 $-C H_2 S C H_3$ 、 $-S C_6 H_5$ 、および $-C H_2 S C_6 H_5$ ；
 $x v) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_Z S O_2 R^{1 3} ;$ $-S O_2 H$ 、 $-C H_2 S O_2 H$ 、 $-S O_2 C H_3$ 、 $-C H_2 S O_2 C H_3$ 、 $-S O_2 C_6 H_5$ 、および $-C H_2 S O_2 C_6 H_5$ ；および
 $x i i i) - (C R^{1 4 a} R^{1 4 b})_Z S O_3 R^{1 3} ;$ 例えば、 $-S O_3 H$ 、 $-C H_2 S O_3 H$ 、 $-S O_3 C H_3$ 、 $-C H_2 S O_3 C H_3$ 、 $-S O_3 C_6 H_5$ 、および $-C H_2 S O_3 C_6 H_5$ ；

10

式中、各 $R^{1 3}$ は、独立して水素、置換または非置換の $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル、フェニル、ベンジルであるか；または、2つの $R^{1 3}$ 単位は、一緒になって 3 から 7 個の原子を含む環を形成することができ； $R^{1 4 a}$ と $R^{1 4 b}$ は、それぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキルであり；指数 p は、0 から 4 である。

【0036】

本開示は、特に、いくつかの満足されていない医療ニーズについて記述する：

1) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ ($H P T P -$) 阻害剤として有効な組成物を提供すること；およびそれにより血管新生が増加している障害、疾患、病気または状態での血管新生を制御するための方法を提供すること；

20

2) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ ($H P T P -$) 阻害剤として有効な組成物を提供すること；およびそれによって、障害、疾患、病気、または状態での血管新生を制御するための方法を提供すること；および

3) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ ($H P T P -$) 阻害剤として有効な組成物を提供すること；およびそれによって、血管新生が減少している障害、疾患、病気、または状態での血管新生を制御するための方法を提供すること。

【0037】

これらおよび他の満足されていない医療ニーズは、本開示のヒトのプロテインチロシンホスファターゼ ($H P T P -$) 阻害剤により解決され、それは血管新生を制御することができ、それによりヒトでの増加または減少した血管新生を治療する方法として役立ち、あるいはヒトのプロテインチロシンホスファターゼ ($H P T P -$) の不十分な制御に起因する疾患を治療する際に役に立つ。

30

【0038】

本明細書で開示される化合物は、全ての医薬的に許容される塩の形態を含み、例えば、特にスルファミン酸やカルボン酸などの酸性基の塩と同様に、特にアミンなどの塩基性の塩の両方を含む。以下は、アミン類などの塩基性基と塩を形成することのできるアニオンの非限定的な例である：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、クエン酸塩など。以下は、カルボン酸/カルボキシレート単位などの酸性基と塩を形成することのできるカチオンの非限定的な例である：ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ビスマスなど。

40

【0039】

本開示の化合物は、エチル - アミノ置換フェニルスルファミン酸、またはそれらの医薬的に許容される塩であり、下記の図：

【0040】

O=S(=O)(Nc1ccc(cc1)C[C@H](R)NC(=O)Z)C(=O)O

(I)

10

R 單位

【 0 0 4 2 】

20

30

40

50

$3) 2$ 、および $-CH_2CON(CH_3)_2$;
 $ix) - (CR^{17a}R^{17b})_qO(CO)N(R^{16})_2$; 例えば、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 、および $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$;
 $x) - (CR^{17a}R^{17b})_qN(R^{16})_2$; 例えば、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、および $-CH_2NH(CH_2CH_3)$;
 $xi)$ ハロゲン ; $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、および $-I$;
 $xii) -CH_mX_n$; ここで、 X はハロゲンであり、 m は 0 から 2 であり、 $m+n=3$ である ; 例えば $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、または $-CBr_3$;
 $xiii) - (CR^{17a}R^{17b})_qCN$; 例えば、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、および $-CH_2CH_2CN$;
 $xiv) - (CR^{17a}R^{17b})_qNO_2$; 例えば、 $-NO_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 、および $-CH_2CH_2NO_2$;
 $xv) - (CR^{17a}R^{17b})_qSO_2R^{16}$; $-SO_2H$ 、 $-CH_2SO_2H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_6H_5$ 、および $-CH_2SO_2C_6H_5$; および
 $xvi) - (CR^{17a}R^{17b})_qSO_3R^{16}$; 例えば、 $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ 、および $-CH_2SO_3C_6H_5$;

10

20

式中、各 R^{16} は、独立して、水素、置換または非置換の $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキルであるか ; または 2 つの R^{16} 単位は、一緒になって 3 から 7 個の環原子を含む環を形成することができ ; R^{17a} と R^{17b} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキルであり ; 指数 q は、0 から 4 である。

【0043】

R^{15} 単位が $C_1 - C_{12}$ の直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル ; 置換または非置換の C_6 もしくは C_{10} アリール ; 置換または非置換の $C_1 - C_9$ 複素環 ; または置換もしくは非置換の $C_1 - C_9$ ヘテロアリールを含む場合 ; R^{15} 単位は、 R^{18} 単位によって置換された 1 つ以上の水素原子をさらに有することができる。 R^{18} 単位

30

$i)$ 直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、アルケニル、およびアルキニル ; 例えば、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)、シクロプロピル (C_3)、プロピレン-2-イル (C_3)、プロパルギル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、イソ-ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、シクロブチル (C_4)、 n -ペンチル (C_5)、シクロペンチル (C_5)、 n -ヘキシル (C_6)、およびシクロヘキシル (C_6) ;

$ii) - (CR^{20a}R^{20b})_qOR^{19}$; 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 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

40

$iii) - (CR^{20a}R^{20b})_qC(O)R^{19}$; 例えば、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ 、および $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

$iv) - (CR^{20a}R^{20b})_qC(O)OR^{19}$; 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 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

$v) - (CR^{20a}R^{20b})_qC(O)N(R^{19})_2$; 例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、および $-CH_2CON(CH_3)_2$;

$vi) - (CR^{20a}R^{20b})_qOC(O)N(R^{19})_2$; 例えば、 $-OC(O)$

50

NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

vii) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_q\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ；例えば、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ；

viii) ハロゲン： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、および $-\text{I}$ ；

ix) $-\text{CH}_m\text{X}_n$ ；ここで、Xはハロゲンであり、mは0から2であり、 $m+n=3$ である；例えば $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、または $-\text{CBr}_3$ ；

x) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_q\text{CN}$ ；例えば、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ；

xi) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_q\text{NO}_2$ ；例えば、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ ；

xii) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_q\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ；例えば、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、および $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；および

xiii) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_q\text{SO}_3\text{R}^{19}$ ；例えば、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$ 、および $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$ ；

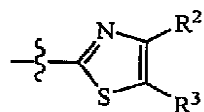
式中、各 R^{19} は、独立して、水素、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキルであるか；または、2つの R^{19} 単位は、一緒になって3から7個の原子を含む環を形成することができ； R^{20a} と R^{20b} は、それぞれ独立して、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルであり；指数pは、0から4である。

【0044】

以下の説明において、 R^{15} と R^{18} 単位は、特定の環の置換によって表すことができ、例えば、Rの定義内に包含される環は、式：

【0045】

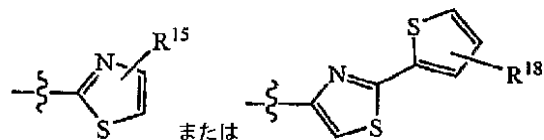
【化7】



または式：

【0046】

【化8】



のどちらかを有するものとして表わすことができる。

【0047】

上記の式の両方とも、場合により置換されたチアゾリル環を同様に表している。

【0048】

R単位

R単位は、3から15の環原子を有する環を含む。

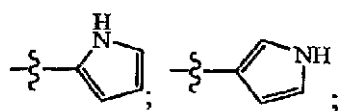
【0049】

R単位は、5員のヘテロアリアル環を含むことができる。以下は、5員のヘテロアリアル環の非限定的な例である：

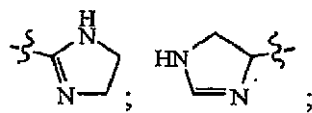
【0050】

【化 9】

i)

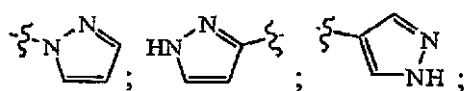


ii)

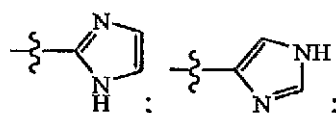


10

iii)

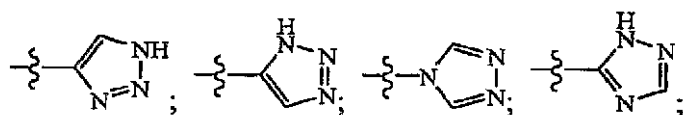


iv)

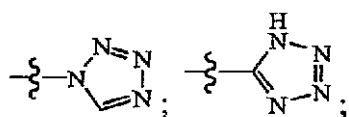


20

v)

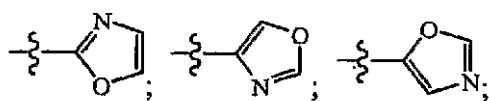


vi)

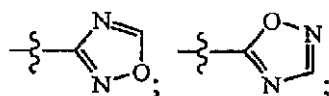


vii)

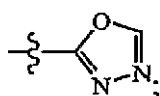
30



viii)

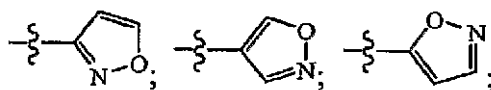


ix)



40

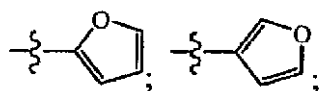
x)



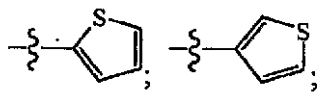
【 0 0 5 1 】

【化 1 0】

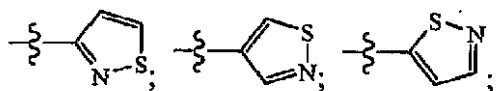
xi)



xii)

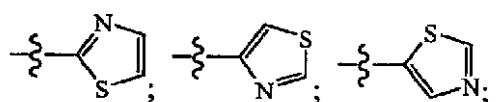


xiii)

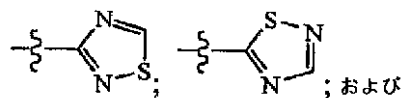


10

xiv)

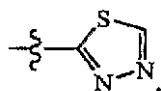


xv)



20

xvi)

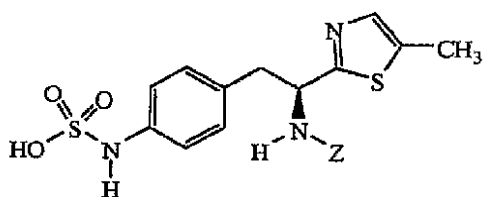


ここに記載されるように、5員のヘテロアリアル環は、1つ以上の置換基で、例えばメチル基で水素を置換することができる：

【0052】

【化 1 1】

30

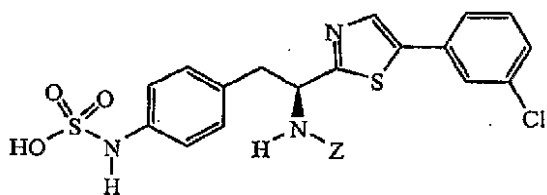


または例えば、それ自身がさらに置換された置換基で水素を置換することができる：

【0053】

【化 1 2】

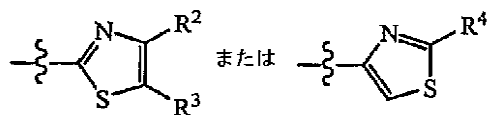
40



5員環の R 単位は、式：

【0054】

【化 1 3】



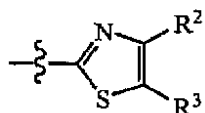
を有するチアゾリル単位を含む。

【0055】

チアゾリル単位の 1 つの例は、式：

【0056】

【化 1 4】



(式中、 R^2 と R^3 は、それぞれ、独立して、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；

iv) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ のヘテロアリール

から選択されるか；または、

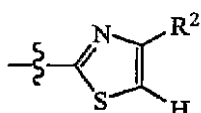
R^2 と R^3 は、一緒になって 5 から 7 個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成することができる) を有するチアゾール - 2 - イル単位を含む。

【0057】

この R 単位の 1 例は、式：

【0058】

【化 1 5】



(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) を有する単位に関する。

【0059】

この R 単位の別の例は、 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単位に関する。R のこの態様の非限定的な例としては、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 - イルが挙げられる。

【0060】

この R 単位のさらなる例は、 R^3 が水素であり、 R^2 が置換されたアルキル単位であり、該置換基が、

i) ハロゲン：- F、- Cl、- Br、および - I；

ii) $-N(R^{11})_2$ ；および

iii) $-OR^{11}$

から選択され；そこでは各 R^{11} は独立して水素または $C_1 - C_4$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルである単位に関する。R のこの実施形態を含む単位の非限定的な例としては

、以下のものを含む： -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、および-CH₂NH(CH₂CH₃)。

【0061】

R 単位のなおさらなる例は、R³ が水素であり、R² がフェニルである単位を含む。

【0062】

R 単位のさらにさらなる例は、R³ が水素であり、R² 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 - イルである単位を含む。

【0063】

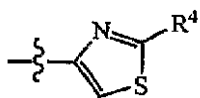
R の 1 つの例は、R² がチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルである単位を含む。

【0064】

R 単位の別の例は、式：

【0065】

【化 16】



(式中、R⁴ は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；または

iv) 置換または非置換の C₁ - C₉ のヘテロアリールから選択される) を有するチアゾール - 4 - イル単位を含む。

【0066】

R 単位の 1 例は、R⁴ が水素である化合物を含む。

【0067】

R 単位の別の例は、R⁴ がメチル (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る化合物を含む。R のこの態様の非限定的な例は、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 - イルを含む。

【0068】

R 単位のさらなる例は、R⁴ が置換または非置換のフェニルである化合物を含み、その非限定的な例としては、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挙げられる。

【0069】

R 単位のおおさらなる例としては、R⁴ が置換または非置換ヘテロアリールである化合物を含み、その非限定的な例としては、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 - イルが挙げられる。

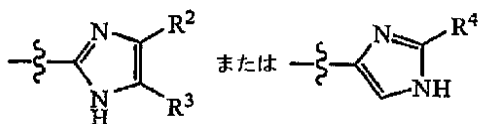
【0070】

5 員環 R 単位の別の例は、式：

10

【0071】

【化17】



を有する置換または非置換のイミダゾリル単位を含む。

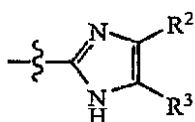
【0072】

イミダゾリル R 単位の 1 つの例は、式：

【0073】

20

【化18】



(式中、R² と R³ は、それぞれ独立して、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；

iv) 置換または非置換の C₁ - C₉ のヘテロアリール

30

から選択されるか；または、

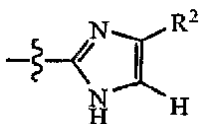
R² と R³ は、一緒になって5 から7 個の原子を有する飽和または不飽和の環を形成することができる) を有するイミダゾール - 2 - イル単位を含む。

【0074】

R 単位の 1 つの例は、R 単位が、式：

【0075】

【化19】



40

(式中、R³ が水素であり、R² がメチル (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る) を有する化合物を含む。

【0076】

R 単位の別の例は、R² がメチル (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 がメチル (C₁) またはエチル (C₂) から選択される単位である化合物を含む。R のこの態様の非

50

限定的な例は、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 - イルを含む。

【0077】

R 単位の 1 例は、 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り、前記の置換基は、

i) ハロゲン：- F、- Cl、- Br、および - I；

ii) $-N(R^{11})_2$ ；および

iii) $-OR^{11}$

から選択され；そこでは各 R^{11} は独立して水素または $C_1 - C_4$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルである化合物を含む。R のこの実施形態を含む単位の非限定的な例は、以下のものを含む：- 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 - $CH_2NH(CH_2CH_3)$ 。

【0078】

R 単位のなおさらなる例は、 R^3 が水素であり、 R^2 がフェニルである単位を含む。

【0079】

R 単位のさらにさらなる例は、 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ヘテロアリール単位である単位を含む。

【0080】

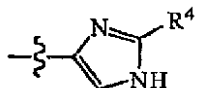
R の 1 つの例は、 R^2 がチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルである単位を含む。

【0081】

R 単位の別の例は、式：

【0082】

【化20】



(式中、 R^4 は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；または

iv) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ のヘテロアリール

から選択される単位である) を有するイミダゾール - 4 - イル単位を含む。

【0083】

R 単位のこの実施形態の 1 つの例は、 R^4 が水素である化合物に関する。

【 0 0 8 4 】

R 単位の 1 つの例は、R⁴ が水素である化合物を含む。

【 0 0 8 5 】

R 単位の別の例は、R⁴ がメチル (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る化合物を含む。R のこの態様の非限定的な例は、2 - メチルイミダゾール - 4 - イル、2 - エチルイミダゾール - 4 - イル、2 - (n - プロピル) イミダゾール - 4 - イル、および 2 - (イソ - プロピル) イミダゾール - 4 - イルを含む。

【 0 0 8 6 】

R 単位のさらなる例は、R⁴ が置換または非置換のフェニルである化合物を含み、その非限定的な例としては、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 - メトキシフェニルを含む。

【 0 0 8 7 】

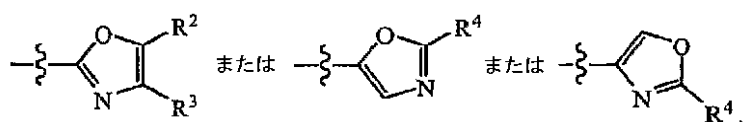
R 単位のなおさらなる例は、R⁴ が置換または非置換のヘテロアリアルである化合物を含み、その非限定的な例としては、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル、2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル、4 - エチルチアゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、および 3 - メチル 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルを含む。

【 0 0 8 8 】

5 員環 R 単位のさらなる例は、式：

【 0 0 8 9 】

【 化 2 1 】



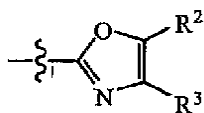
を有する置換または非置換のオキサゾリル単位である。

【 0 0 9 0 】

オキサゾリル R 単位の 1 例は、式：

【 0 0 9 1 】

【 化 2 2 】



(式中、R² と R³ は、それぞれ独立して、

i) 水素；

i i) 置換または非置換の C₁ - C₆ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

i i i) 置換または非置換のフェニル；

i v) 置換または非置換の C₁ - C₉ のヘテロアリアル

から選択されるか；または、

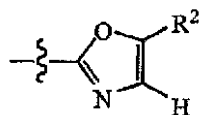
R² と R³ は、一緒になって 5 から 7 個の原子を有する飽和もしくは不飽和の環を形成することができる) を有するオキサゾール - 2 - イル単位を含む。

【 0 0 9 2 】

R 単位の 1 例は、R 単位が式：

【 0 0 9 3 】

【化 2 3】



(式中、R³ が水素であり、R² がメチル(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る)を有する化合物を含む。

【 0 0 9 4 】

R 単位の別の例は、R² がメチル (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 がメチル (C₁) またはエチル (C₂) から選択される単位である単位を含む。R のこの態様の非限定的な例は、4, 5 - ジメチルオキサゾール - 2 - イル、4 - エチル - 5 - メチルオキサゾール - 2 - イル、4 - メチル - 5 - エチルオキサゾール - 2 - イル、および 4, 5 - ジエチルオキサゾール - 2 - イルを含む。

【 0 0 9 5 】

R 単位のさらなる例は、R³ が水素であり、R² が選択された置換アルキル単位であり、前記の置換基が、

- i) ハロゲン： - F、 - Cl、 - Br、および - I；
ii) - N(R¹₁)₂；および
iii) - OR¹₁

(式中、各 R¹⁻¹ は独立して水素または C₁ - C₄ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルである) から選択される単位を含む。R のこの実施形態を含む単位の非限定的な例は、以下のものを含む: -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、および -CH₂NH(CH₂CH₃)。

【 0 0 9 6 】

R 単位のなおさらなる例は、 R^3 が水素であり、 R^2 がフェニルである単位を含む。

【 0 0 9 7 】

R 単位のさらにさらなる例は、R³ が水素であり、R² 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アル単位である単位を含む。

【 0 0 9 8 】

R の 1 つの例は、R² がチオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イルである単位を含む。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

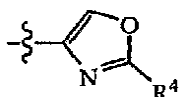
40

50

R 単位の別の例は、式：

【0100】

【化24】



(式中、R⁴は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換のC₁ - C₆の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；または

iv) 置換または非置換のC₁ - C₉のヘテロアリール

から選択され、式中、R⁴は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換のC₁ - C₆の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；または

iv) 置換または非置換のC₁ - C₉のヘテロアリール

から選択される単位である)を有するオキサゾール - 4 - イル単位を含む。

【0101】

R 単位のこの実施形態の1例は、R⁴が水素である化合物に関する。

【0102】

R 単位の1例は、R⁴が水素である化合物を含む。

【0103】

R 単位の別の例は、R⁴がメチル(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る化合物を含む。Rのこの態様の非限定的な例は、2 - メチルオキサゾール - 4 - イル、2 - エチル - オキサゾール - 4 - イル、2 - (n - プロピル)オキサゾール - 4 - イル、および2 - (イソ - プロピル)オキサゾール - 4 - イルを含む。

【0104】

R 単位のさらなる例は、R⁴が置換または非置換のフェニルである化合物を含み、その非限定的な例としては、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 - メトキシフェニルを含む。

【0105】

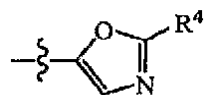
R 単位のなおさらなる例は、R⁴が置換または非置換のヘテロアリールである化合物を含み、その非限定的な例としては、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル、2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル、4 - エチルチアゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、および3 - メチル1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルを含む。

【0106】

R 単位のさらなる例は、式：

【0107】

【化25】



(式中、R⁴は、

i) 水素；

10

20

30

40

50

i i) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；
 i i i) 置換または非置換のフェニル；または
 i v) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ のヘテロアリール
 から選択される単位である) を有するオキサゾール - 5 - イル単位に関する。

【0108】

R 単位の 1 例は、 R^4 が水素である化合物を含む。

【0109】

R 単位の別の例は、 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化合物を含む。R
 のこの態様の非限定的な例は、2 - メチルオキサゾール - 4 - イル、2 - エチル - オキサ
 ザール - 4 - イル、2 - (n - プロピル) オキサゾール - 4 - イル、および 2 - (イソ -
 プロピル) オキサゾール - 4 - イルを含む。

【0110】

R 単位のさらなる例は、 R^4 が置換または非置換のフェニルである化合物を含み、その
 非限定的な例としては、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 - メトキシフェニルである化合物を含む。

【0111】

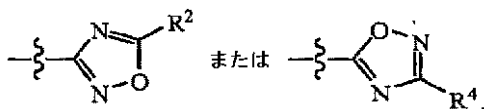
R 単位のなおさらなる例は、 R^4 が置換または非置換のヘテロアリールである化合物を
 含み、その非限定的な例としては、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チア
 ザール - 2 - イル、チアザール - 4 - イル、チアザール - 5 - イル、2, 5 - ジメチルチ
 アザール - 4 - イル、2, 4 - ジメチルチアザール - 5 - イル、4 - エチルチアザール -
 2 - イル、オキサザール - 2 - イル、オキサザール - 4 - イル、オキサザール - 5 - イル
 、および 3 - メチル 1, 2, 4 - オキサジアザール - 5 - イルを含む。

【0112】

5 員環 R 単位のなおさらなる例は、式：

【0113】

【化 2 6】



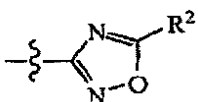
を有する置換または非置換の [1, 2, 4] オキサジアゾリル単位を含む。

【0114】

[1, 2, 4] オキサジアゾリル R 単位の 1 例は、式：

【0115】

【化 2 7】



(式中、 R^2 は、

i) 水素；
 i i) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；
 i i i) 置換または非置換のフェニル；または
 i v) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ のヘテロアリール
 から選択される) を有する [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル単位を含む。

【0116】

R 単位の 1 例は、 R^2 が水素である単位を含む。

【0117】

10

20

30

40

50

別の例は、 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単位を含む。 R のこの態様の非限定的な例は、5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-2-イル、5-エチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-2-イル、5-プロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-2-イル、および 5-シクロプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-2-イルを含む。

【0118】

R 単位のさらなる例は、 R^2 が選択された置換アルキル単位であり、前記の置換基は、

i) ハロゲン：-F、-Cl、-Br、および -I；

ii) -N(R^{11})₂；および

iii) -OR¹¹

(式中、各 R^{11} は独立して水素または C_1 - C_4 の直鎖状もしくは分枝状のアルキルである) から選択される単位を含む。 R のこの実施形態を含む単位の非限定的な例は、以下のものを含む：-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、および -CH₂NH(CH₂CH₃)。

【0119】

R 単位のなおさらなる例は、 R^2 がフェニルである単位を含む。

【0120】

R 単位のさらにさらなる例は、 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を含む。

【0121】

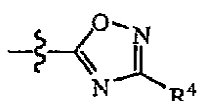
R 単位の特定の例は、 R^2 がチオフェン-2-イルまたはチオフェン-3-イルである単位を含む。

【0122】

R 単位の別の例は、式：

【0123】

【化28】



(式中、 R^4 は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の C_1 - C_6 の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；または

iv) 置換または非置換の C_1 - C_9 のヘテロアリール

から選択される単位である) を有する [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル単位を

含む。

【 0 1 2 4 】

R 単位の 1 例は、R⁴ が水素である化合物を含む。

【 0 1 2 5 】

R 単位の別の例は、R⁴ がメチル (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る化合物を含む。R のこの態様の非限定的な例は、3 - メチル [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル、3 - エチル [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル、3 - (n - プロピル) [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル、および 3 - (イソ - プロピル) [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルを含む。

10

【 0 1 2 6 】

R 単位のさらなる例は、R⁴ が置換または非置換のフェニルである化合物を含み、その非限定的な例としては、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 - メトキシフェニルを含む。

【 0 1 2 7 】

R 単位のなおさらなる例は、R⁴ が置換または非置換のヘテロアリールである化合物を含み、その非限定的な例としては、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 - イルを含む。

20

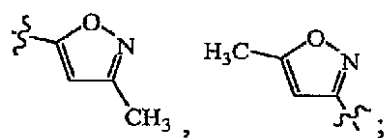
【 0 1 2 8 】

5 員のヘテロアリール環のさらなる非制限的な例は、以下のものを含む：

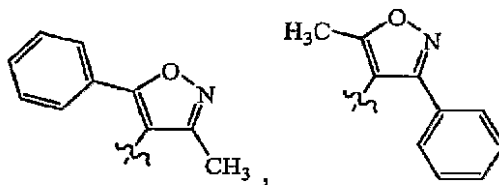
【 0 1 2 9 】

【化 2 9】

i)

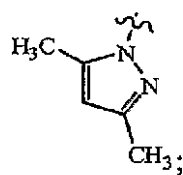


ii)



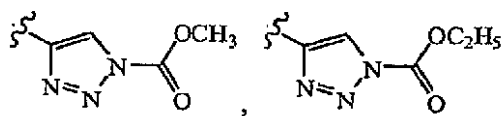
10

iii)



iv)

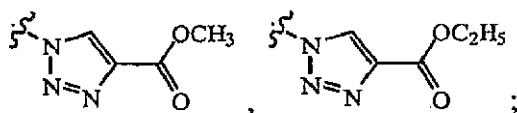
20



【 0 1 3 0】

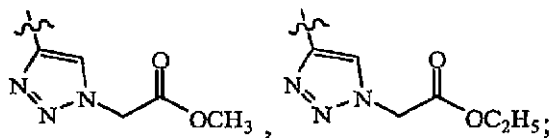
【化 3 0】

v)

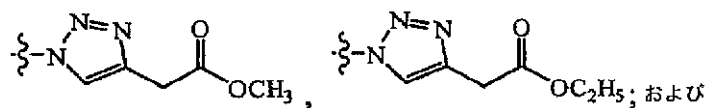


30

vi)

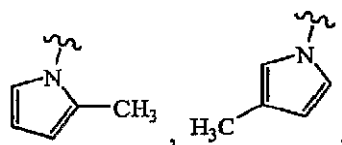


vii)



40

viii)



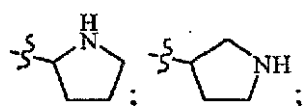
R 単位は 5 員の複素環を含むことができる。5 員の複素環の非限定的な例は、以下のものを含む：

【 0 1 3 1】

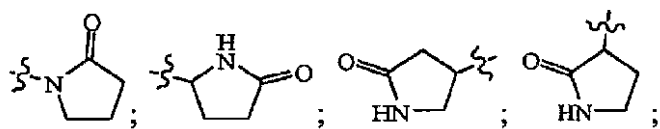
50

【化 3 1】

i)

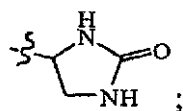


ii)

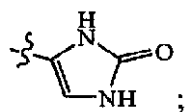


10

iii)

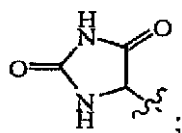


iv)

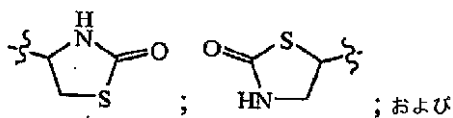


20

v)

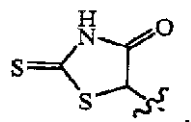


vi)



30

vii)



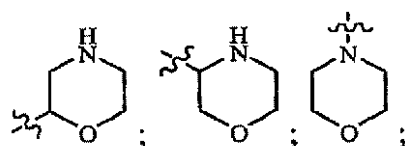
40

R 単位は 6 員の複素環を含むことができる。6 員の複素環の非限定的な例は、以下のものを含む：

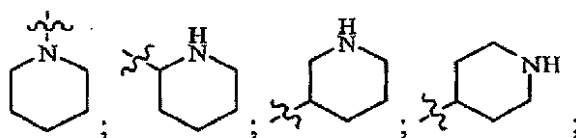
【 0 1 3 2 】

【化 3 2】

i)

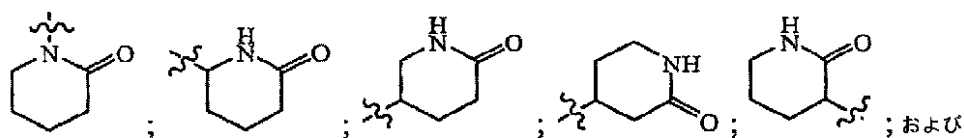


ii)

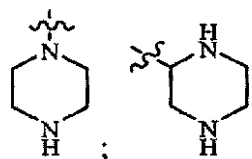


10

iii)



iv)



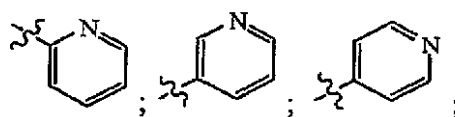
20

R 単位は 6 員のヘテロアリール環を含むことができる。6 員のヘテロアリール環の非限定的な例は、以下のものを含む：

【 0 1 3 3】

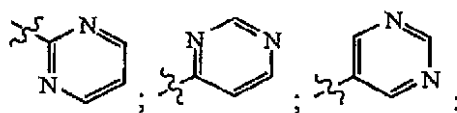
【化 3 3】

i)

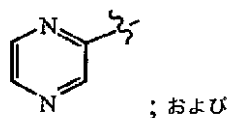


30

ii)

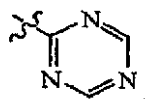


iii)



40

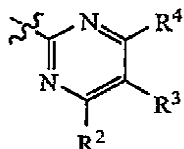
iv)



6 員のヘテロアリール環の 1 例は、式：

【 0 1 3 4】

【化 3 4】



(式中、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立して、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状のアルキル；

iii) 置換または非置換のフェニル；

iv) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ のヘテロアリール

から選択されるか；または、

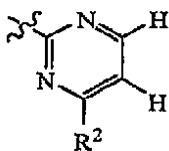
R^2 および R^3 または R^3 および R^4 は、一緒になって5から7個の原子を有する飽和もしくは不飽和の環を形成することができる)を有するピリミジン-2-イル単位を含む。

【0135】

R 単位の別の例は、式：

【0136】

【化 3 5】



(式中、 R^3 および R^4 がともに水素であり、 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る)を有する単位を含む。

【0137】

R 単位のさらなる例は、 R^2 および R^3 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； R^4 が水素である単位を含む。R のこの態様の非限定的な例は、4,5-ジメチルピリミジン-2-イル、4,5-ジエチルピリミジン-2-イル、4-メチル-5-エチル-ピリミジン-2-イル、および4-エチル-5-メチルピリミジン-2-イルを含む。

【0138】

R 単位のなおさらなる例は、 R^4 が水素であり、 R^2 および R^3 が、

i) ハロゲン：-F、-Cl、-Br、および-I；

ii) $-N(R^{11})_2$ ；および

iii) $-OR^{11}$

(式中、各 R^{11} は独立して水素または $C_1 - C_4$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルである)から選択される、単位を含む。R のこの実施形態を含む単位の非限定的な例は、以下のものを含む：- 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- $CH_2NH(CH_2CH_3)$ 。

【0139】

R 単位のなおさらなる例は、 R^2 または R^3 が置換されたフェニルであり、 R^4 が水素である単位を含む。

【0140】

R 単位のさらにさらなる例は、 R^4 が水素であり、 R^2 または R^3 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を含む。

10

【 0 1 4 1 】

以下は、R 単位の非限定的な例であり、そこでは R^2 がチオフェン - 2 - イルであり、および R^2 がチオフェン - 3 - イルであり、それにより 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル、5 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル、4 - (チオフェン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル、および 5 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 3 - イルを提供する。

20

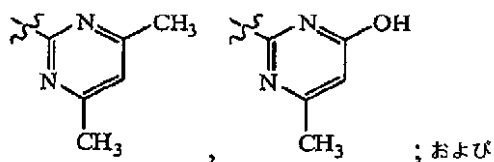
【 0 1 4 2 】

6 員のヘテロアリール環の非限定的な例は、

【 0 1 4 3 】

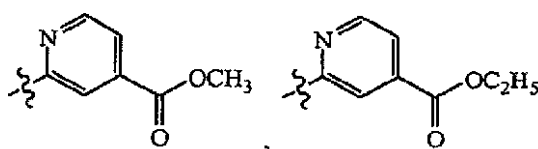
【 化 3 6 】

i)



30

ii)



を含む。

【 0 1 4 4 】

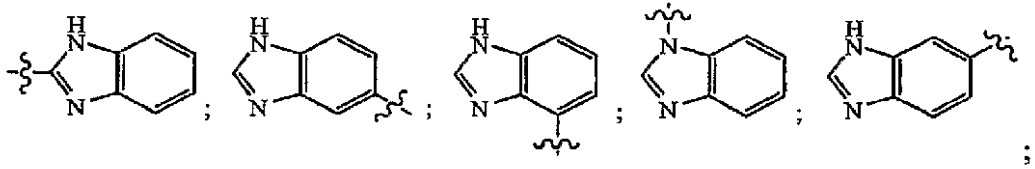
R 単位は、また、縮合環のヘテロアリール単位を含む。R 単位の非限定的な例は、以下のものを含む：

40

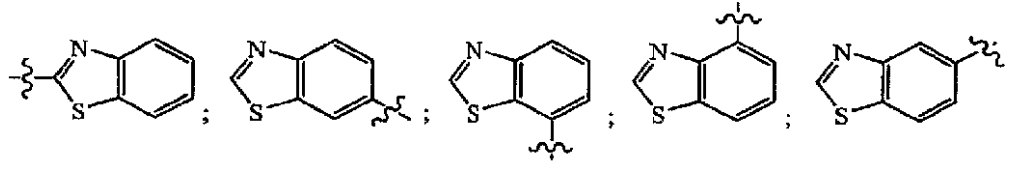
【 0 1 4 5 】

【化 3 7】

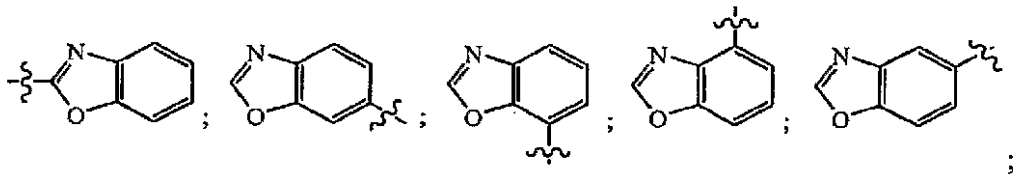
i)



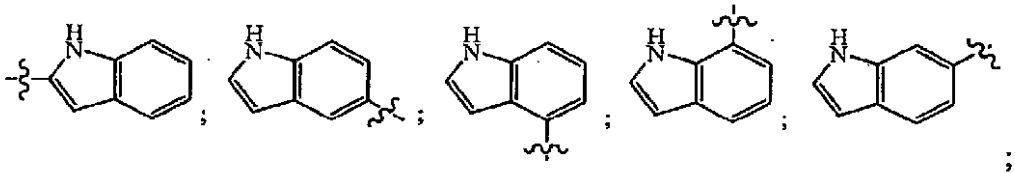
ii)



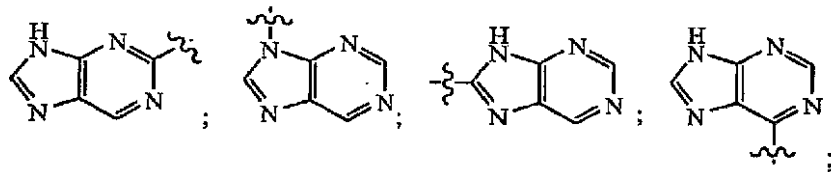
iii)



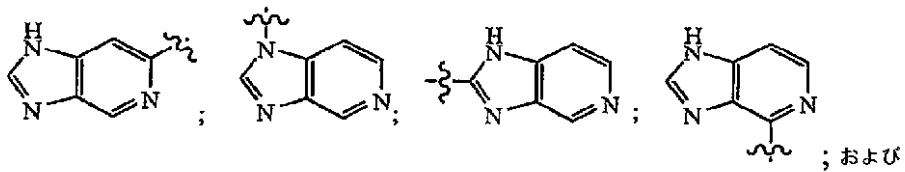
iv)



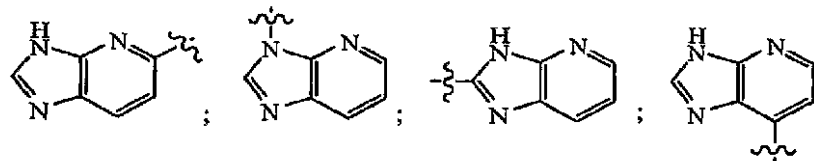
v)



vi)



vii)



縮合ヘテロアリール環である R 単位は、本明細書で上記したように、水素に対して 1 つ以上の独立して選択される置換基で場合により置換されることができる。

Z 単位

Z は式：

【 0 1 4 6 】

10

20

30

40

【化 3 8】



(式中、 R^1 は、

i) 水素；

ii) 置換または非置換の $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル；

iii) 置換または非置換の C_6 もしくは C_{10} アリール；

iv) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ 複素環；または、

v) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ ヘテロアリール環

から選択される) を有する単位である。

10

【0147】

R^1 単位の 1 例は、置換または非置換のフェニル (C_6 アリール) 単位を含み、そこでは各置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、または環状アルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-SO_2R^{11}$ から独立して選択され；各 R^{11} は、水素； $C_1 - C_4$ の直鎖状、分枝状、環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル；置換または非置換のフェニルもしくはベンジルから独立して選択されるか；または 2 つの R^{11} 単位は、一緒になって 3 から 7 個の原子を含む環を形成することができる。

【0148】

R^1 単位の別の例は、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された C_6 アリール単位を含む。

20

【0149】

R^1 単位のさらなる例は、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、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、3, 4 - 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 - 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、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 C_6 アリール単位を含む。

30

【0150】

R^1 単位のなおさらなる例は、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 - イソブ

40

50

ロピルフェニルから選択される置換されたC₆アリール単位を含む。

【0151】

R¹ 単位の別のなおさらなる例は、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されたC₆アリール単位を含む。

10

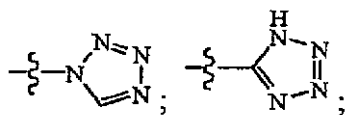
【0152】

R¹ 単位は、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は以下のものを含む：

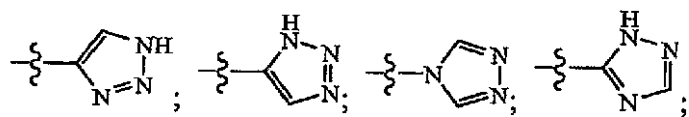
【0153】

【化 3 9】

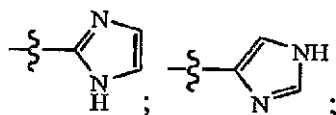
i)



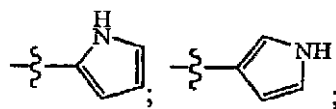
ii)



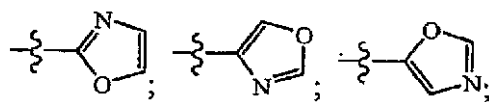
iii)



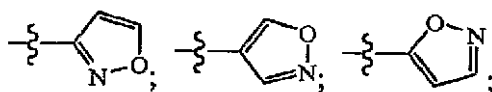
iv)



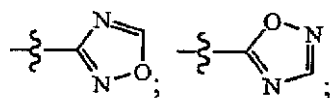
v)



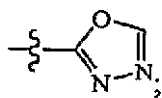
vi)



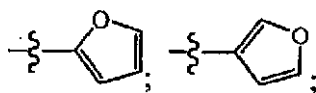
vii)



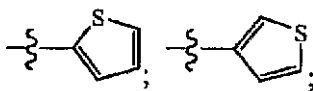
viii)



ix)



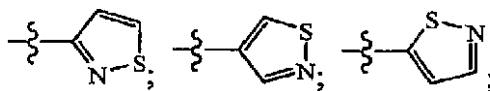
x)



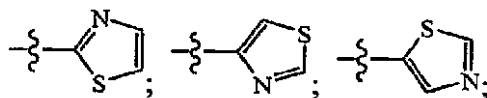
【 0 1 5 4 】

【化 4 0】

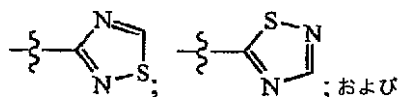
xi)



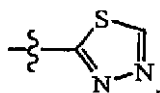
xii)



xiii)



xiv)



R^1 ヘテロアリール単位は、置換されることができし、非置換であることができる。水素を置換することのできる単位の非限定的な例は、

i) $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

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 $C_1 - C_9$ ヘテロアリール；

iv) $-C(O)R^9$ ；および

v) $-NHC(O)R^9$

(式中、 R^9 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状のアルキル； $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状のアルコキシ；または $-NHCH_2C(O)R^{10}$ 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) から選択される単位を含む。

【0155】

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で置換された単位に関する。

【0156】

R^1 の別の例は、置換または非置換のフェニルおよびベンジルで置換された単位を含み、そこではフェニルおよびベンジル置換は、1つ以上の

i) ハロゲン；

ii) $C_1 - C_3$ アルキル；

iii) $C_1 - C_3$ アルコキシ；

iv) $-CO_2R^{11}$ ；または

v) $-NHCO R^{16}$

(式中、 R^{11} および R^{16} は、それぞれ独立して水素、メチル、またはエチルである) から選択される。

【0157】

R^1 の別の例は、式： $-C(O)R^9$ (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) を有するカルボキシ単位により置換されたフェニルおよびベンジル単位に関する。

【0158】

R^1 のさらなる例は、式： $-NHC(O)R^9$ (R^9 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) を有するアミド単位により置換されたフェニルおよびベンジル単位を含む。

【0159】

10

20

30

40

50

R^1 のなおさらなる例は、1つ以上のフッ素および塩素単位で置換されたフェニルおよびベンジル単位を含む。

【0160】

Lは、

i) $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-$;

ii) $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$;

iii) $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-$;

iv) $-SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_z-$

から選択される結合単位であり；そこでは、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、および R^{8b} は、それぞれ独立して、

10

i) 水素；

ii) $C_1 - C_4$ の置換または非置換の直鎖状もしくは分枝状アルキル；

iii) 置換または非置換のアリール；

iv) 置換または非置換の複素環；

v) 置換または非置換の $C_1 - C_9$ ヘテロアリール環

であり；指数 w 、 x 、 y 、および z はそれぞれ独立して、1から4である。結合基は、例えば、指数 n が1のときは存在し、 n が0のときは存在せず、結合単位は、本明細書の以下にさらに記述されるカテゴリVの化合物では存在しない。

【0161】

L単位の一例は、式： $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$

20

[式中、 R^{6a} は、水素、置換または非置換フェニル、および置換または非置換ヘテロアリールであり、前記フェニルおよびヘテロアリールに対する置換は、

i) $C_1 - C_6$ の直鎖状、分枝状、および環状アルキル；

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 $C_1 - C_9$ のヘテロアリール；

iv) $-C(O)R^{16}$ ；および

v) $-NHC(O)R^{16}$

(式中、 R^{16} は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状のアルキル； $C_1 - C_6$ の直鎖状および分枝状のアルコキシ；または $-NHCH_2C(O)R^{17}$ であり； R^{17} は、水素、メチル、エチル、および *tert*-ブチルから選択され；指数 x は1または2である)から選択される]を有する結合単位を含む。

30

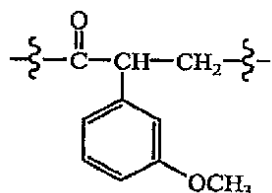
【0162】

L単位の別の例は、第1 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 R^{6a} 単位が水素であり、 R^{6b} 単位が水素である単位を含む。例えば、結合単位は、式：

40

【0163】

【化41】



を有する。

50

【0164】

Lのさらなる例は、上記した明細書に記述された置換または非置換のヘテロアリアルである、ここ上記に説明した第1 R^{6a} 単位を含む。

【0165】

Lのなおさらなる例は、式： $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$
(式中、R^{6a} および R^{6b} は、水素であり、指数 x は 1 または 2 であり；前記の単位は

i) $-C(O)CH_2-$ ；および

ii) $-C(O)CH_2CH_2-$

から選択される)を有する単位を含む。

10

【0166】

L 単位の別の例は、式： $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-$
(式中、R^{7a} および R^{7b} は、水素であり、指数 x は 1 または 2 であり；前記の単位は

i) $-C(O)CH_2C(O)-$ ；および

ii) $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$

から選択される)を有する単位を含む。

【0167】

L 単位の別の例は、式： $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-$
(式中、R^{5a} および R^{5b} は、水素であり、指数 w は 0、1 または 2 であり；前記の単位は、

20

i) $-C(O)NH-$ ；

ii) $-C(O)NHCH_2-$ ；および

iii) $-C(O)NHCH_2CH_2-$

から選択される)を有する単位を含む。

【0168】

L 単位のなおさらなる例は、式： $-SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_z-$
(式中、R^{8a} および R^{8b} は、水素であり、指数 z は 0、1 または 2 であり；前記の単位は、

ii) $-SO_2-$ ；

ii) $-SO_2CH_2-$ ；および

iii) $-SO_2CH_2CH_2-$

から選択される)を有する単位を含む。

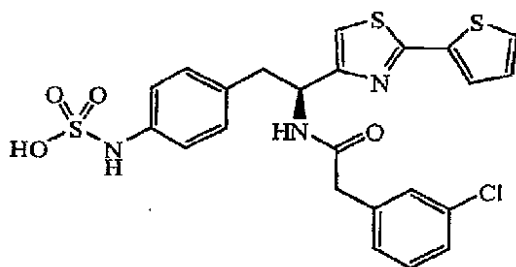
30

【0169】

上記でここに説明したように、本発明の化合物は、全ての医薬的に許容される塩の形態を含む。式：

【0170】

【化42】

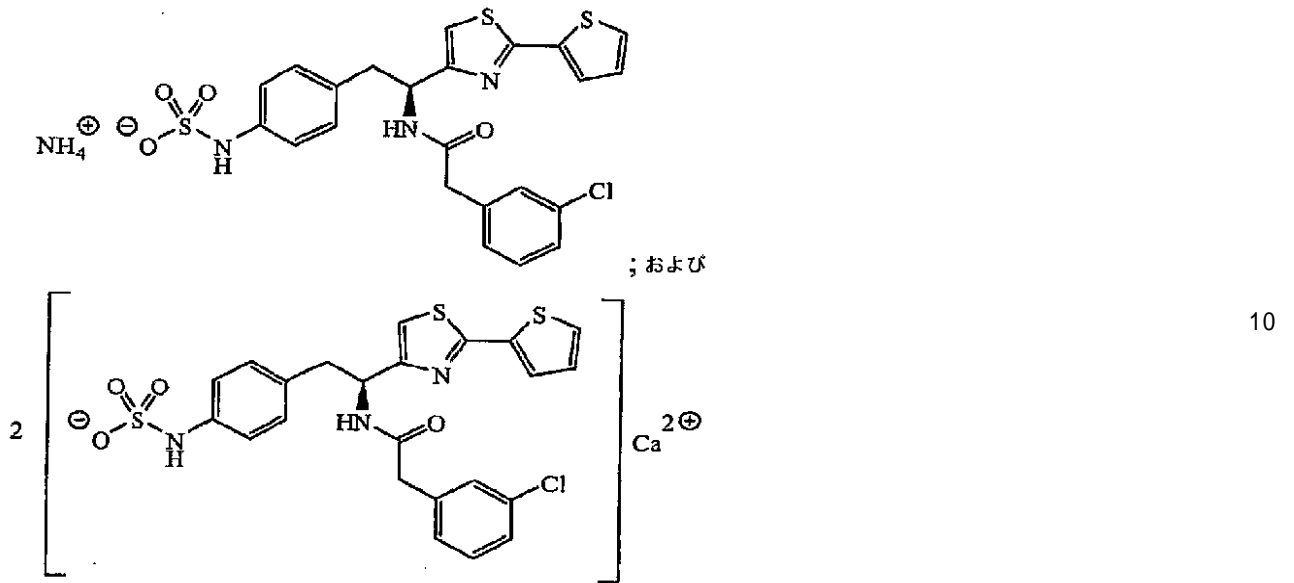


40

を有する化合物は、塩、例えばスルホン酸の塩：

【0171】

【化 4 3】



を形成する。

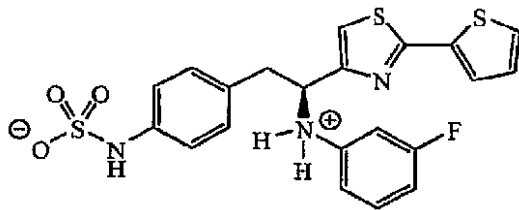
【 0 1 7 2 】

化合物は、また、両性イオン型、例えば、

20

【 0 1 7 3 】

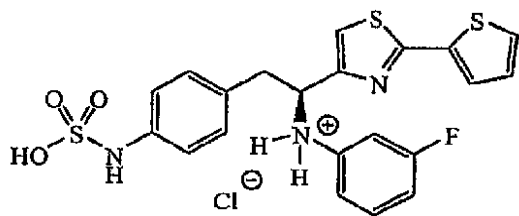
【化 4 4】



または強酸の塩、例えば

【 0 1 7 4 】

【化 4 5】



として存在することができる。

【 0 1 7 5 】

本開示の類似体（化合物）は、明白に本明細書に例示されていない類似体の製造のための合理的な合成戦略を適用する際に製薬技術者を支援するために、数個のカテゴリに分類される。カテゴリへの分類は、本明細書で説明された任意の組成物に対する増加または減少した有効性を意味するものではない。

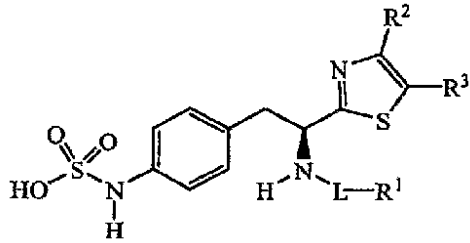
40

【 0 1 7 6 】

本開示のカテゴリ I の第 1 態様は、式：

【 0 1 7 7 】

【化 4 6】



(R^1 、 R^2 、 R^3 、および L は、下記表 I で、さらにここに定義される) を有する 2 - (チアゾール - 2 - イル) 化合物に関する。

【 0 1 7 8 】

【表 1 - 1】

表 I

No.	L	R^1	R^2	R^3
1	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	フェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
2	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
3	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
4	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	4-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
5	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,3-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
6	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,4-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$

【 0 1 7 9 】

10

20

【表 1 - 2】

7	-C(O)CH ₂ -	3,5-ジフルオロフェニル	-CH ₃	-H
8	-C(O)CH ₂ -	2-クロロフェニル	-CH ₃	-H
9	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	-CH ₃	-H
10	-C(O)CH ₂ -	4-クロロフェニル	-CH ₃	-H
11	-C(O)CH ₂ -	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₃	-H
12	-C(O)CH ₂ -	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₃	-H
13	-C(O)CH ₂ -	3,5-ジクロロフェニル	-CH ₃	-H
14	-C(O)CH ₂ -	2-ヒドロキシフェニル	-CH ₃	-H
15	-C(O)CH ₂ -	3-ヒドロキシフェニル	-CH ₃	-H
16	-C(O)CH ₂ -	4-ヒドロキシフェニル	-CH ₃	-H
17	-C(O)CH ₂ -	2-メトキシフェニル	-CH ₃	-H
18	-C(O)CH ₂ -	3-メトキシフェニル	-CH ₃	-H
19	-C(O)CH ₂ -	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-H
20	-C(O)CH ₂ -	2,3-ジメトキシフェニル	-CH ₃	-H
21	-C(O)CH ₂ -	3,4-ジメトキシフェニル	-CH ₃	-H
22	-C(O)CH ₂ -	3,5-ジメトキシフェニル	-CH ₃	-H
23	-C(O)CH ₂ -	フェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
24	-C(O)CH ₂ -	2-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
25	-C(O)CH ₂ -	3-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
26	-C(O)CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
27	-C(O)CH ₂ -	2,3-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
28	-C(O)CH ₂ -	3,4-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
29	-C(O)CH ₂ -	3,5-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
30	-C(O)CH ₂ -	2-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
31	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
32	-C(O)CH ₂ -	4-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
33	-C(O)CH ₂ -	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
34	-C(O)CH ₂ -	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
35	-C(O)CH ₂ -	3,5-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
36	-C(O)CH ₂ -	2-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H

【 0 1 8 0 】

【表 1 - 3】

37	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
38	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	4-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
39	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2-メトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
40	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
41	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	4-メトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
42	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,3-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
43	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,4-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
44	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,5-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
45	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	フェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
46	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
47	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
48	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-フルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
49	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2,3-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
50	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,4-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
51	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,5-ジフルオロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
52	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-クロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
53	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-クロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
54	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-クロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
55	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2,3-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
56	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,4-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
57	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,5-ジクロロフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
58	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
59	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
60	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-ヒドロキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
61	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-メトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
62	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
63	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-メトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
64	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2,3-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
65	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,4-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
66	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,5-ジメトキシフェニル	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$

【 0 1 8 1 】

【表 1 - 4】

67	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
68	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
69	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
70	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
71	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
72	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
73	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-ジフルオロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
74	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
75	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
76	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-クロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
77	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
78	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
79	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-ジクロロフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
80	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
81	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
82	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-ヒドロキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
83	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
84	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
85	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
86	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-ジメトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
87	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-ジメトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H
88	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-ジメトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃	-H

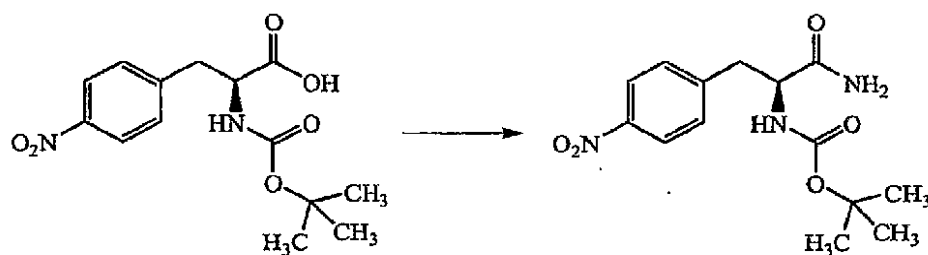
本開示のカテゴリ I の第 1 態様内に包含される化合物は、スキーム I で概説される、および下記の実施例 1 に記述される手順により製造することができる。

【 0 1 8 2 】

スキーム I

【 0 1 8 3 】

【 化 4 7 】

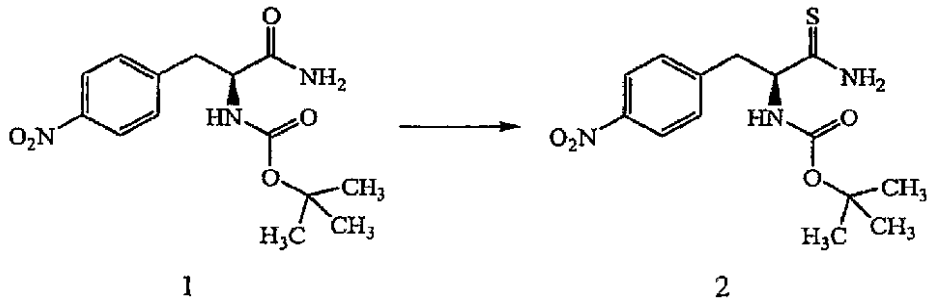


1

試薬と条件：(a) (i) (イソ-ブチル)OCOC1、NMM、DMF；0、20分間、(ii) NH₃；0、30分間

【 0 1 8 4 】

【化48】

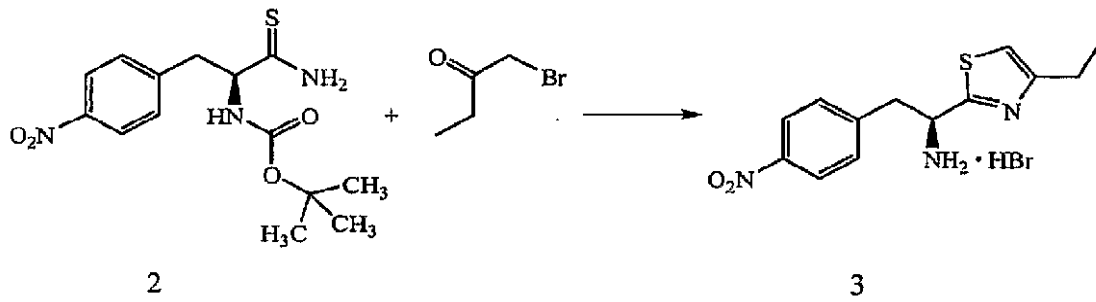


試薬と条件：(b) Lawesson試薬、THF；室温、3時間

10

【0185】

【化49】

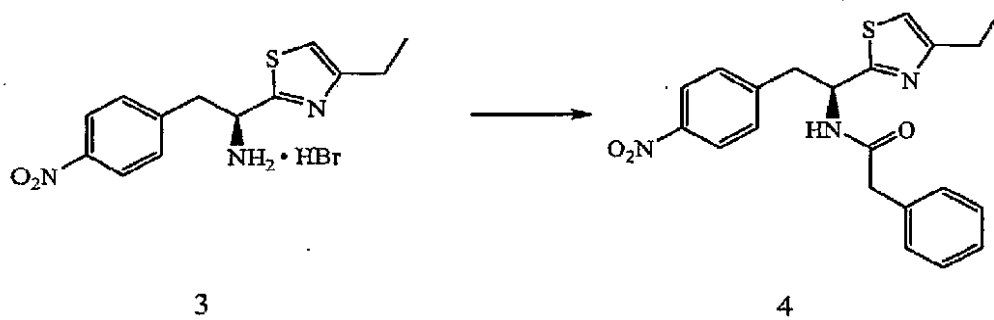


20

試薬と条件：(c) CH₃CN；還流、2時間

【0186】

【化50】

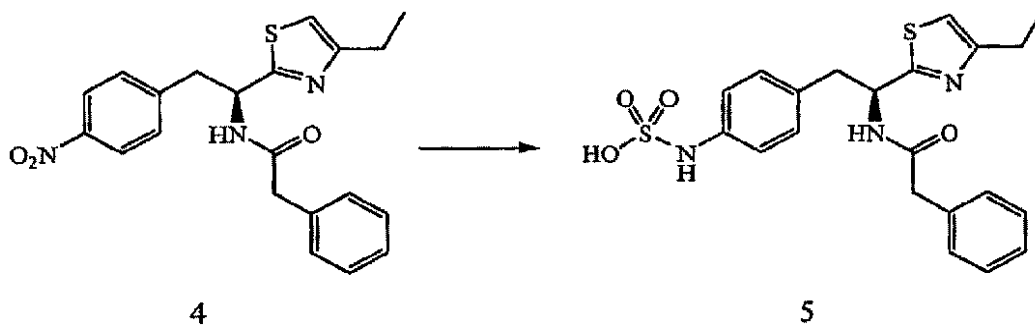


30

試薬と条件：(d) C₆H₄CO₂H、EDCI、HOBt、DIPEA、DMF；室温、18時間

【0187】

【化51】



40

試薬と条件：(e) (i) H₂：Pd/C、MeOH；(ii) SO₃-ピリジン、NH₄OH、室温、18時間

【実施例】

【0188】

50

実施例 1

{ 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 (5)

(S) - t e r t - ブチル 1 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - オキシプロパン - 2 - イルカルバマート

(S) - t e r t - ブチル 1 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - オキシプロパン - 2 - イルカルバマート (1) の製造 :

D M F (1 0 m L) 中、2 - (S) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) - プロピオン酸と N - メチルモルホリン (1 . 1 m L 、 9 . 6 5 m m o l) の 0 の溶液に、イソブチルクロロホルメート (1 . 2 5 m L 、 9 . 6 5 m m o l) を滴下して加える。混合物を 0 で 2 0 分間攪拌し、その後、N H ₃ (ガス) を 0 で 3 0 分間、反応混合物に通す。反応混合物を濃縮し、残渣を E t O A c に溶解し、5 % のクエン酸、水、5 % の N a H C O ₃、水および塩水で順次に洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、濾過し、減圧濃縮し、残渣を E t O A c / 石油エーテルの混合物で粉末化して所望の生成物 2 . 2 g (7 4 % 収率) を白色固体として得る。

【 0 1 8 9 】

[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 t e r t - ブチルエステル (2) の製造 :

(S) - t e r t - ブチル 1 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - オキシプロパン - 2 - イルカルバマート、1、(0 . 4 0 0 g 、 1 . 2 9 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液に、ローソン (L a w e s s o n) 試薬 (0 . 2 6 2 g 、 0 . 6 5 m m o l) を加える。反応混合物を 3 時間攪拌し、濃縮し、残渣をシリカゲルで精製して所望の生成物 0 . 3 5 0 g (8 3 % 収率) を得る。

【 0 1 9 0 】

【 化 5 2 】

¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 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).

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) の製造 :

C H ₃ C N (5 0 0 m L) 中、[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 t e r t - ブチルエステル、2、(1 0 g 、 3 0 . 7 m m o l) と 1 - ブロモ - 2 - ブタノン (9 0 % 、 3 . 8 m L 、 3 3 . 8 m m o l) の混合物を 1 8 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その溶液に加え、形成する沈殿物を濾去して所望の生成物 7 . 4 7 g を得る。E S I + M S 2 7 8 (M + 1) 。

【 0 1 9 1 】

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 (4) の製造 :

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 . 3 9 3 g 、 1 . 1 m m o l)、フェニル酢酸 (0 . 1 9 0 g 、 1 . 4 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) (0 . 0 9 4 g 、 0 . 7 0 m m o l) の D M F (1 0 m L) 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 (E D C I) (0 . 2 6 8 g 、 1 . 4 m m o l)、次いでトリエチルアミン (0 . 6 0 m L 、 4 . 2 m m o l) を加える。混合物を 0 で 3 0 分間、次いで室温で一晩中攪拌する。反応混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出する。合わせた有機相を 1 N の H C l 水溶液、5 % の N a H C O ₃ 水溶液、水および塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥する。溶媒を減圧除去して所望の生成物 0 . 2 6 0 g (6 0 % 収率) を得て、これは更に精製することなく使用される。E S I + M S 3 9 6

(M + 1)。

【0192】

{ 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 (5) の製造 :

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、4、(0 . 2 6 0 g) を MeOH (4 mL) に溶解する。Pd / C (1 0 % w / w) の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で 1 8 時間、攪拌する。反応混合物を C E L I T E (登録商標) 床で濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン (1 2 mL) に溶解し、SO₃ - ピリジン (0 . 1 7 7 g、1 . 2 3) で処理する。反応は、室温で 5 分間、攪拌し、その後 7 % の NH₄OH (1 0 mL) 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィによって精製して所望の生成物 0 . 1 3 6 g をアンモニウム塩として得る。

【0193】

【化53】

¹H

NMR (CD₃OD) δ 8.60 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 6H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.28 (1H, ABXのA, 溶媒によって不明瞭), 3.03 (1H, ABXのB, J = 14.1, 9.6Hz), 2.80 (q, 2H, J = 10.5, 7.8Hz) 1.31 (t, 3H, J = 4.6Hz).

以下は、最終化合物を遊離酸として単離するための一般的な手順である。

【0194】

アリールニトロ基の遊離アミンへの還元 :

Parr 水素化容器に、ニトロ化合物 [例えば、中間体 4] (1 . 0 当量) と固体としての Pd / C (炭素上 1 0 % の Pd、5 0 % 湿重量、Degussa - タイプ E 1 0 1 NE / W、2 . 6 8 g、1 5 重量 %) を充填する。MeOH (1 5 mL / g) を添加して懸濁液を得る。容器を Parr 水素化装置に置く。容器は、N₂ (3 × 2 0 p s i) での充填 / 真空排出プロセスに付して不活化し、H₂ (3 × 4 0 p s i) を用いて同様の手順を行う。容器は H₂ で満たされ、容器を 4 0 p s i の H₂ の下、~ 4 0 時間、振動する。容器は、排気され、N₂ (5 × 2 0 p s i) でバージされる。一定分量を濾過し、HPLC で分析して完全な変換を確認する。懸濁液を C E L I T E (登録商標) パッドで濾過して触媒を除去し、均一な黄色濾液を回転蒸発によって濃縮して所望の生成物を得て、これは更に精製することなく使用される。

【0195】

遊離スルファミン酸の製造 :

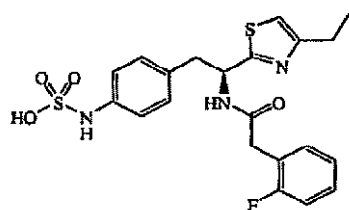
1 0 0 mL の丸底フラスコ (R B F) は、本明細書で上記したステップにより製造される遊離アミン (1 . 0 当量) で満たされる。アセトニトリル (5 mL / g) を加え、典型的には黄色からオレンジ色である黄色の懸濁液を室温で攪拌する。別の 3 頸 5 0 0 mL の R B F は、SO₃ - ピリジン (1 . 4 当量) とアセトニトリル (5 mL / g) で充填され、その懸濁液を室温で攪拌する。両方の懸濁液を、該アミンを含む反応溶液がオレンジ色から赤いオレンジ色 (一般的に 4 0 から 4 5) になるまで、穏やかに加熱する。この基質を含む溶液を一度に SO₃ - ピリジンの攪拌懸濁液に 3 5 で注ぐ。生成する不透明な混合物を、ゆっくりと室温に冷却しながら、激しく攪拌する。4 5 分攪拌の後、または反応が HPLC によって完結したと測定されたならば、水 (2 0 mL / g) を着色した懸濁液に加えて、約 2 . 4 の pH を有する均一な溶液を得る。濃 H₃PO₄ をゆっくり加えて約 1 . 4 まで pH を下げる。この pH 調整の間、オフホワイト色の沈殿物が一般的に生成し、溶液はさらに 1 時間室温で攪拌する。懸濁液を濾過し、フィルタケーキを濾液で洗浄する。フィルタケーキは、一晩中風乾して所望の生成物を遊離酸として得る。

【0196】

以下は、本開示のカテゴリ I の第 1 態様の非限定的な例である。

【 0 1 9 7 】

【 化 5 4 】



(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 : 10

【 0 1 9 8 】

【 化 5 5 】

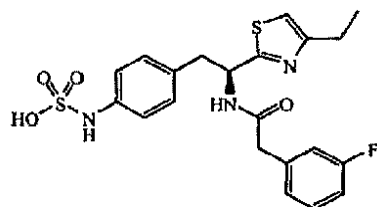
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.65(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.29-7.15 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 7H), 5.46-5.42 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.29 (1H), 3.04 (1H, ABXのB, $J = 13.8, 9.6\text{Hz}$), 2.81 (q, 2H, $J = 15.6, 3.9\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.8\text{Hz}$). $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD) δ 43.64.

(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

【 0 1 9 9 】

【 化 5 6 】

20



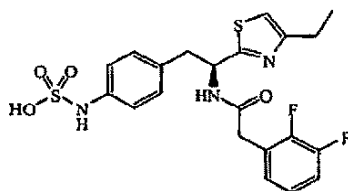
(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - (3 - フルオロフェニル) アセトアミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 0 0 】

【 化 5 7 】

30

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.74 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32 (q, 1H, $J = 6.6, 14.2\text{Hz}$), 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, $J = 9.6, 14.1\text{Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 6.6, 15.1\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.8\text{Hz}$). $^{19}\text{F NMR}$ δ 47.42.



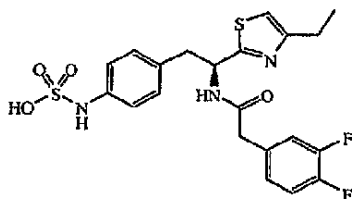
(S) - 4 - (2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) アセトアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 0 1 】

40

【化58】

$^1\text{H NMR}$ (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, 溶媒によって不明瞭), 3.03 (1H), 2.80 (q, H, $J = 15.1, 7.8\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$).

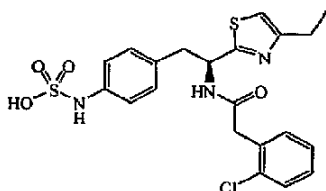


(S) - 4 - (2 - (2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アセトアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【0202】

【化59】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J = 14.1, 9.9\text{Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 15.1, 7.8\text{Hz}$), 1.31 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$). $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD) δ 22.18, 19.45.

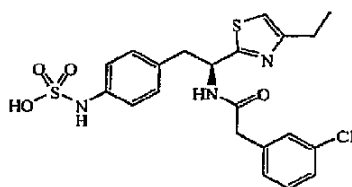


(S) - 4 - (2 - (2 - (2 - クロロフェニル) アセトアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【0203】

【化60】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 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, $J = 7.5\text{Hz}$).

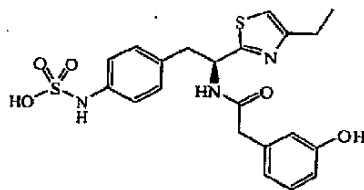


(S) - 4 - (2 - (2 - (3 - クロロフェニル) アセトアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【0204】

【化 6 1】

^1H NMR (CD_3OD) 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, $J = 7.8\text{Hz}$).



10

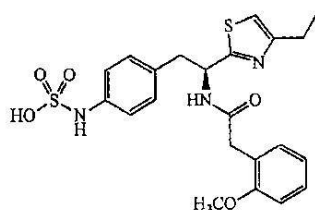
(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - (3 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 0 5 】

【化 6 2】

^1H NMR (CD_3OD) 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, 溶媒によって 不明瞭), 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, $J = 7.5\text{Hz}$).

20



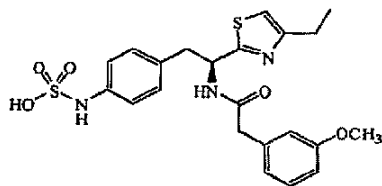
(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - (2 - メトキシフェニル) アセトアミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 0 6 】

30

【化 6 3】

^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, $J = 1.2\text{Hz}$).



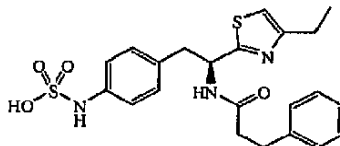
40

(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 :

【 0 2 0 7 】

【化 6 4】

^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, 溶媒によって不明瞭), 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, $J = 6.6\text{Hz}$).



10

(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 :

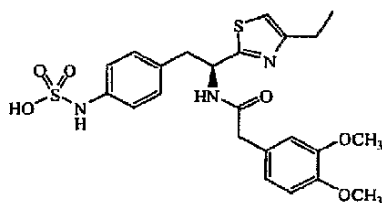
【 0 2 0 8 】

【化 6 5】

 ^1H

NMR (CD_3OD) δ 8.56 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25-6.98 (m, 9H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.26 (1H, ABX
のA, $J = 14.1, 9.6\text{Hz}$), 2.97 (1H, ABXのB, $J = 10.9, 3\text{Hz}$), 2.58-2.76 (m, 3H), 2.98 (q, 2H, $J =$
13.8, 7.2Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 8.7\text{Hz}$).

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 :

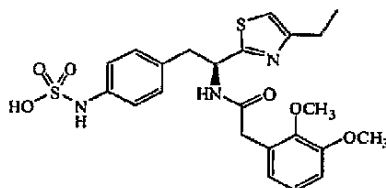
30

【 0 2 0 9 】

【化 6 6】

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.12-7.03 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.82 (s,
1H), 6.66 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 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, $J = 14.1, 9.6\text{Hz}$), 2.79 (q, 2H, $J = 15.1, 7.2\text{Hz}$),
1.30 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$).

40

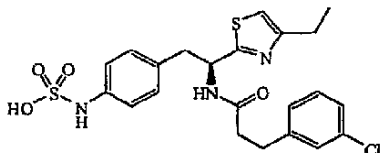


(S) - 4 - (2 - (2 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) アセトアミド) - 2 - (4
- エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) - フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 1 0 】

【化 6 7】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.31 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.11-6.93 (m, 6H), 6.68 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.49-5.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (1H, ABXのA, 溶媒によって 不明瞭), 3.06 (1H, ABXのB, $J = 13.9, 9\text{Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J = 14.8, 7.5\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$).



10

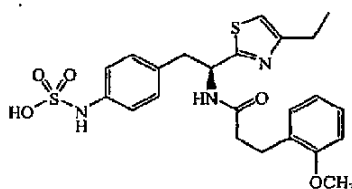
(S) - 4 - (2 - (3 - (3 - クロロフェニル) プロパンアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 1 1 】

【化 6 8】

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.27-7.18 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.39 (q, 1H, $J = 5.1, 9.4\text{Hz}$), 3.28 (1H, ABXのA, $J = 5.1, 14.1\text{Hz}$), 2.97 (1H, ABXのB, $J = 9.3, 13.9\text{Hz}$), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.50 (t, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.8\text{Hz}$).

20



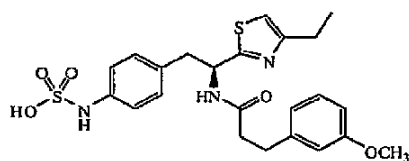
30

(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 :

【 0 2 1 2 】

【化 6 9】

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.18-7.08 (m, 6H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.82 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25 (1H, ABXのA, $J = 15, 5.4\text{Hz}$), 3.00 (1H, ABXのB, $J = 10.5, 7.5\text{Hz}$), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.47 (q, 2H, $J = 9.1, 6\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.8\text{Hz}$).



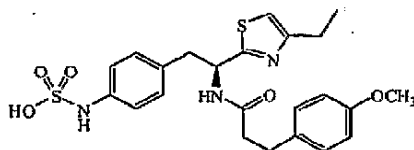
40

(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 :

【 0 2 1 3 】

【化 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 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, $J = 13.9, 5.4\text{Hz}$), 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, $J = 7.5\text{Hz}$).



10

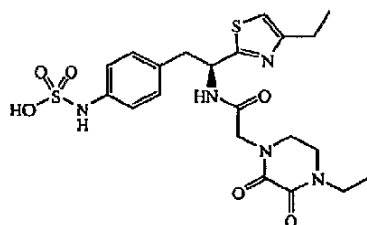
(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロパンアミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 1 4 】

【化 7 1】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J = 7.5\text{Hz}$).

20



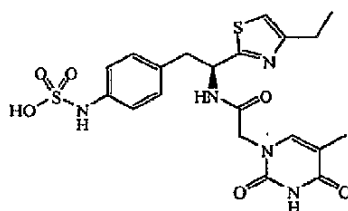
(S) - 4 - { 2 - [2 - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イル) アセトアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 :

30

【 0 2 1 5 】

【化 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J = 7.2\text{Hz}$).



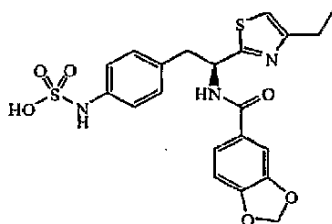
40

(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 :

【 0 2 1 6 】

【化 7 3】

^1H (CD_3OD): δ 7.13 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.43-4.18 (dd, 2H, $J=16.5$ Hz), 3.24-2.93 (m, 2H), 2.74-2.69 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.79 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).



10

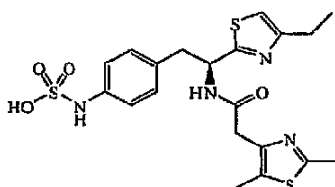
(S) - 4 - [2 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボキサミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル] - フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 1 7 】

【化 7 4】

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.25 (d, 1H, $J=6.5$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.90 (s, 2H), 5.48 (q, 1H, $J=5.0$ Hz), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.72 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.21 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

20



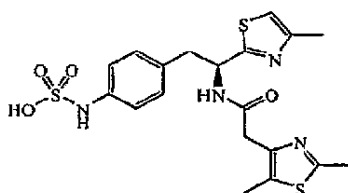
(S) - 4 - { 2 - [2 - (2 , 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } - フェニルスルファミン酸 :

30

【 0 2 1 8 】

【化 7 5】

^1H (CD_3OD): δ 7.10-7.01 (m, 5H), 5.41 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.58 (s, 2H), 3.33-3.01 (m, 2H), 2.82-2.75 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.59 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).



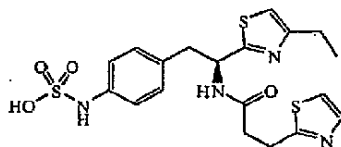
40

(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 :

【 0 2 1 9 】

【化 7 6】

^1H (CD_3OD): δ 8.71-8.68 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.10-7.03 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.34-2.96 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).



10

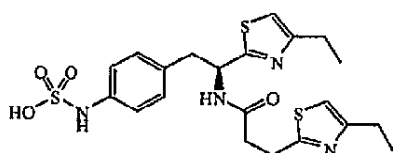
(S) - 4 - { 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - [3 - (チアゾール - 2 - イル) プロパンアミド] エチル } フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 2 0 】

【化 7 7】

^1H (CD_3OD): δ 7.67-7.65 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 5.46-5.41 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 3.58 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.02-2.67 (m, 5H), 1.31 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

20



(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 :

【 0 2 2 1 】

【化 7 8】

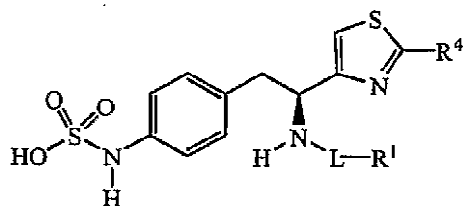
^1H (CD_3OD): δ 7.04-6.91 (m, 6H), 5.32 (t, 1H, $J=5.4$ Hz), 3.25-2.90 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 4H) 1.93 (s, 2H) 1.22-1.14 (m, 6H).

30

本開示のカテゴリ I の第 2 態様は、式 :

【 0 2 2 2 】

【化 7 9】



40

(式中、 R^1 、 R^4 、および L は、下記表 I I でここにさらに定義される) を有する 2 - (チアゾール - 4 - イル) 化合物に関する :

【 0 2 2 3 】

【表 2 - 1】

表 II

No.	L	R ¹	R ⁴
89	-C(O)CH ₂ -	フェニル	メチル
90	-C(O)CH ₂ -	フェニル	エチル
91	-C(O)CH ₂ -	フェニル	フェニル
92	-C(O)CH ₂ -	フェニル	チオフェン-2-イル
93	-C(O)CH ₂ -	フェニル	フタリル-2-イル
94	-C(O)CH ₂ -	フェニル	ナフタリル-2-イル
95	-C(O)CH ₂ -	フェニル	イソナフタリル-3-イル
96	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	メチル
97	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	エチル
98	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	フェニル
99	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	チオフェン-2-イル
100	-C(O)CH ₂ -	3-クロロフェニル	フタリル-2-イル

10

20

【 0 2 2 4 】

【表 2 - 2】

101	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-クロロフェニル	オキソ-2-イル
102	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-クロロフェニル	イソオキソ-3-イル
103	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	メチル
104	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	エチル
105	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	フェニル
106	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	チオフェン-2-イル
107	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	オキソ-2-イル
108	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	オキソ-2-イル
109	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-メトキシフェニル	イソオキソ-3-イル
110	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	メチル
111	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	エチル
112	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	フェニル
113	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	チオフェン-2-イル
114	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	オキソ-2-イル
115	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	オキソ-2-イル
116	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-フルオロフェニル	イソオキソ-3-イル
117	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	メチル
118	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	エチル
119	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	フェニル
120	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	チオフェン-2-イル
121	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	オキソ-2-イル
122	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	オキソ-2-イル
123	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	イソオキソ-3-イル
124	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	メチル
125	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	エチル
126	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	フェニル
127	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	チオフェン-2-イル
128	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	オキソ-2-イル
129	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	オキソ-2-イル
130	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	イソオキソ-3-イル

【 0 2 2 5 】

【表 2 - 3】

131	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	メチル
132	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	エチル
133	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	フェニル
134	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	チオフェン-2-イル
135	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	フェニル-2-イル
136	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	フェニル-2-イル
137	-C(O)CH ₂ -	4-エチルフェニル-2-イル	フェニル-3-イル
138	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	メチル
139	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	エチル
140	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	フェニル
141	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	チオフェン-2-イル
142	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	フェニル-2-イル
143	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	フェニル-2-イル
144	-C(O)CH ₂ -	3-メチル-1, 2, 4-オキサジニル-5-イル	フェニル-3-イル
145	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	メチル
146	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	エチル
147	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	フェニル
148	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	チオフェン-2-イル
149	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	フェニル-2-イル
150	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	フェニル-2-イル
151	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	フェニル	フェニル-3-イル
152	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	メチル
153	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	エチル
154	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	フェニル
155	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	チオフェン-2-イル
156	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	フェニル-2-イル
157	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	フェニル-2-イル
158	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-クロロフェニル	フェニル-3-イル
159	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	メチル
160	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	エチル

【 0 2 2 6 】

【表 2 - 4】

161	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	フェニル
162	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	チオフエン-2-イル
163	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	フタール-2-イル
164	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	ホトケルシン-2-イル
165	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-メトキシフェニル	イソホトケルシン-3-イル
166	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	メチル
167	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	エチル
168	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	フェニル
169	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	チオフエン-2-イル
170	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	フタール-2-イル
171	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	ホトケルシン-2-イル
172	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-フルオロフェニル	イソホトケルシン-3-イル
173	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	メチル
174	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	エチル
175	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	フェニル
176	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	チオフエン-2-イル
177	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	フタール-2-イル
178	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	ホトケルシン-2-イル
179	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-ジメチルチアゾール-4-イル	イソホトケルシン-3-イル
180	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	メチル
181	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	エチル
182	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	フェニル
183	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	チオフエン-2-イル
184	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	フタール-2-イル
185	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	ホトケルシン-2-イル
186	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	イソホトケルシン-3-イル
187	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	メチル
188	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	エチル
189	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	フェニル
190	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-エチルチアゾール-2-イル	チオフエン-2-イル

【 0 2 2 7 】

【表 2 - 5】

191	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-エチルフェニル-2-イル	フェニル-2-イル
192	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-エチルフェニル-2-イル	オキソフェニル-2-イル
193	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-エチルフェニル-2-イル	イソオキソフェニル-3-イル
194	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	メチル
195	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	エチル
196	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	フェニル
197	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	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
198	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	フェニル-2-イル
199	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	オキソフェニル-2-イル
200	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	イソオキソフェニル-3-イル

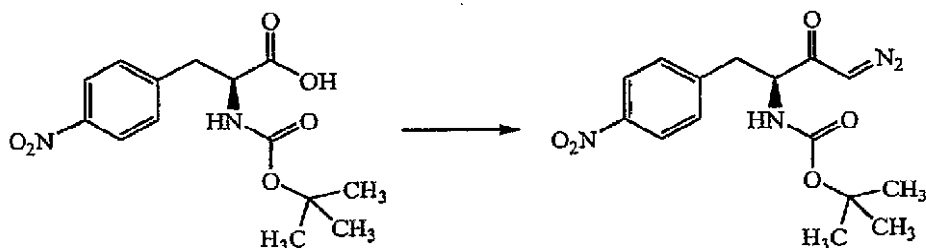
本開示のカテゴリ I の第 2 態様内に包含される化合物は、スキーム I I で概説される、および下記の実施例 2 に記述される手順により製造することができる。

【0228】

スキーム I I

【0229】

【化 80】

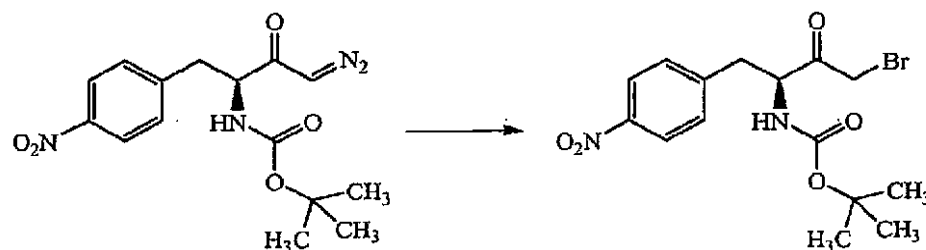


6

試薬および条件：(a) (i) (イソ - プチル) O C O C l、E t₃ N、T H F；0 ， 20 分間；(i i) C H₂ N₂；室温、3 時間

【0230】

【化 81】



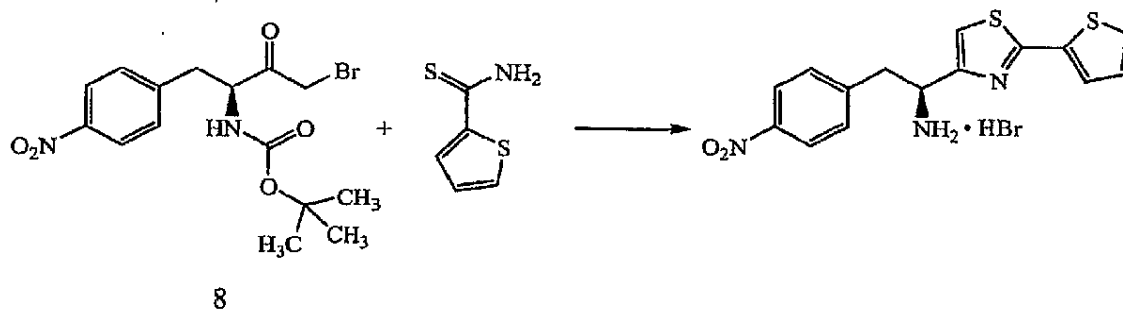
6

7

試薬および条件：(b) 48% H B r、T H F；0 、 1 . 5 時間

【0231】

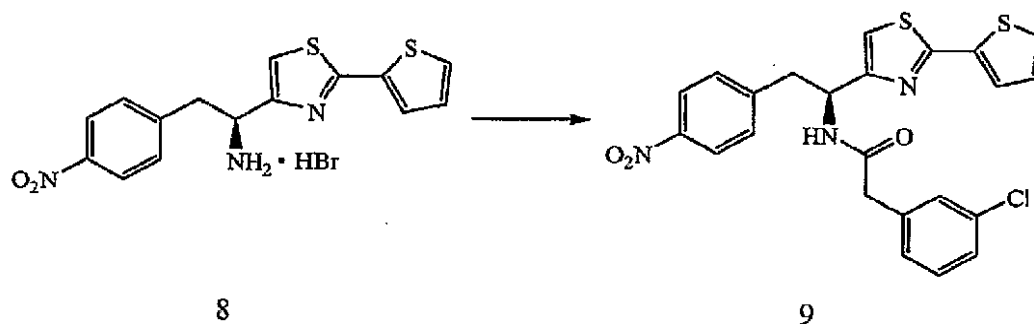
【化 8 2】



試薬および条件：(c) CH_3CN ；5 時間還流

【0 2 3 2】

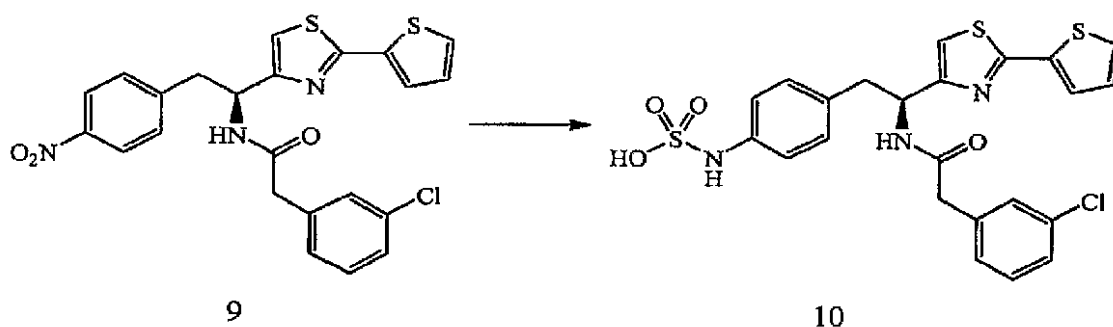
【化 8 3】



試薬および条件：(d) (3-Cl) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ 、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18 時間

【0 2 3 3】

【化 8 4】



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、18 時間。

【0 2 3 4】

実施例 2

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) チアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 (10)

(S) - [3 - ジアゾ - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 2 - オキシ - プロピル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6) の製造：

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 (1.20 g, 4.0 mmol) の 0 の THF (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.61 mL, 4.4 mmol) を滴下して加え、次いで、クロロギ酸イソブチル (0.57 mL, 4.4 mmol) を添加する。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌して、濾過する。濾液をジアゾメタン (~16 mmol) 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、次いで減圧濃縮する。生成する残渣を EtOAc に溶解し、水と塩水で順次洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮する

10

20

30

40

50

。残渣をシリカ（ヘキサン／EtOAc 2：1）上で精製して、所望の生成物 1 . 1 g（82%収率）をわずかに黄色の固体として得る。

【0235】

【化85】

$^1\text{H NMR}$ (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).

(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 - イルカルバマート (7) の製造：

10

THF (5 mL) 中、(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、(0.350 g、1.04 mmol) の 0 の溶液に、48% HBr 水溶液 (0.14 mL、1.25 mmol) を滴下して加える。反応混合物を 0 で 1.5 時間攪拌し、反応を 0 で飽和 Na_2CO_3 によりクエンチする。混合物を EtOAc (3 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して生成物 0.400 g を得て、これはさらに精製することなく次のステップにおいて使用される。

【0236】

【化86】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

20

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).

(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] エタナミン臭化水素酸塩 (8) の製造：

CH_3CN (200 mL) 中、(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 - イルカルバマート、7、(7.74 g、20 mmol) とチオフェン - 2 - カルボチオン酸アミド (3.14 g、22 mmol) の混合物を 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) をその溶液に加える。生成する沈殿物を濾過により集める。その固体を、減圧乾燥して所望の生成物 7.14 g (87%収率) を得る。ESI + MS 332 ($M+1$)。

30

【0237】

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) チアゾール - 4 - イル] エチル} アセトアミド (9) の製造：

DMF (5 mL) 中、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、(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)、次いでトリエチルアミン (0.42 mL、3 mmol) を加える。混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で一晩中攪拌する。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、1 N の HCl 水溶液、5% の NaHCO_3 水溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧除去し、所望の生成物 0.290 g (60%収率) を得て、これは更に精製することなく使用される。ESI - MS 482 ($M-1$)。

40

【0238】

{4 - [2 - (3 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 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 (10) の製造：

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) チアゾール - 4 - イル] エチル} アセトアミド、9、(0.2

50

90 g) を MeOH (4 mL) に溶解する。Pd/C (10% w/w) の触媒量を加え、混合物を 18 時間、水素雰囲気下で攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床で濾過し、溶媒は減圧除去する。粗製の生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、SO₃-ピリジン (0.157 g) で処理する。反応は、室温で 5 分間攪拌し、その後、7% NH₄OH 溶液を添加する。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィーにより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。

【0239】

【化87】

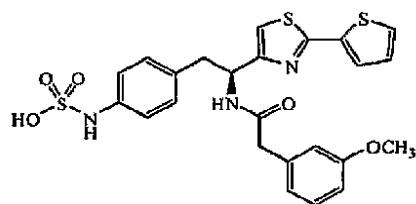
¹H NMR (CD₃OD) δ 7.61 (d, 1H, J = 3.6Hz), 7.58 (d, 1H, J = 5.1Hz), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18-6.98 (m, 6H), 5.33 (t, 1H, J = 6.6Hz), 3.70 (d, 2H, J = 3.9Hz), 3.23 (1H, ABX の A, J = 6.6, 13.8Hz), 3.07 (1H, ABX の B, J = 8.1, 13.5Hz).

10

以下は、本開示のカテゴリ I の第 2 態様の範囲内に包含される化合物の非限定的な例である。

【0240】

【化88】



20

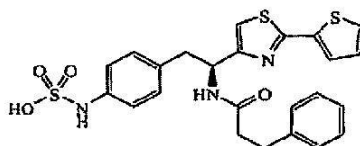
4 - ((S) - 2 - (2 - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド) - 2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) エチル) - フェニルスルファミン酸：

【0241】

【化89】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.35 (d, 1H, J = 8.7Hz), 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 = 4.2Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.7Hz), 6.81 (d, 1H, J = 7.8Hz), 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, 13.6Hz), 3.06 (1H, ABX の B, J = 8.1, 13.8Hz).

30



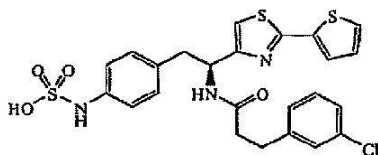
4 - {(S) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル} フェニル - スルファミン酸：

【0242】

40

【化 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 7H), 7.12 (d, 1H, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.09 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.89 (s, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 3.18 (1H, ABXのA, $J = 6.2, 13.8\text{Hz}$), 2.96 (1H, ABXのB, $J = 8.4, 13.6\text{Hz}$).



10

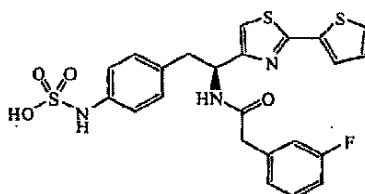
4 - { (S) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル) プロパンアミド) - 2 - [2 - (チ
オフエン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 4 3 】

【化 9 1】

$^1\text{H NMR}$ (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



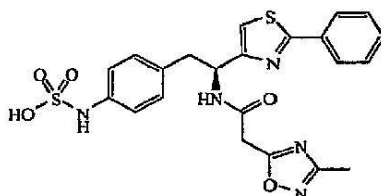
4 - { (S) - 2 - [2 - (3 - フルオロフェニル) アセトアミド] - 2 - [2 - (チ
オフエン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 4 4 】

【化 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J = 8.4, 13.6\text{Hz}$).

30



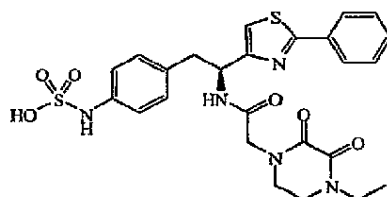
40

(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 :

【 0 2 4 5 】

【化 9 3】

^1H (CD_3OD): δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 4H), 5.33 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.33-3.06 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).



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 :

【 0 2 4 6 】

【化 9 4】

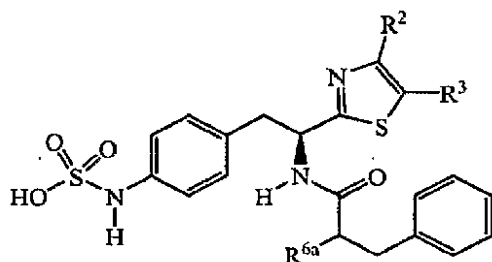
^1H NMR (CD_3OD) δ 7.62 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 15.6\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, $J = 1.5\text{Hz}$), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.31 (d, 1H, $J = 15.6\text{Hz}$), 3.91 (d, 1H, $J = 15.9\text{Hz}$), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.98 (1H, ABXのB, $J = 9.9$, 13.8Hz), 1.21 (t, 3H, $J = 6.9\text{Hz}$).

20

本開示のカテゴリ I の第 3 態様は、式 :

【 0 2 4 7 】

【化 9 5】



30

(式中、結合単位 L はフェニル単位を含み、前記結合単位は、式 : $-\text{C}(\text{O})[\text{C R}^{6a}\text{H}][\text{C H}_2] -$

(R^{5a} はフェニルまたは置換フェニルである) を有し、単位 R^2 、 R^3 、および R^{6a} の非限定例は、下記表 I I I にさらに例示される。

【 0 2 4 8 】

【表 3】

表 III

No.	R ²	R ³	R ^{6a}
201	メチル	水素	フェニル
202	メチル	水素	2-フルオロフェニル
203	メチル	水素	3-フルオロフェニル
204	メチル	水素	4-フルオロフェニル
205	メチル	水素	3,4-ジフルオロフェニル
206	メチル	水素	2-クロロフェニル
207	メチル	水素	3-クロロフェニル
208	メチル	水素	4-クロロフェニル
209	メチル	水素	3,4-ジクロロフェニル
210	メチル	水素	2-メトキシフェニル
211	メチル	水素	3-メトキシフェニル
212	メチル	水素	4-メトキシフェニル
213	エチル	水素	フェニル
214	エチル	水素	2-フルオロフェニル
215	エチル	水素	3-フルオロフェニル
216	エチル	水素	4-フルオロフェニル
217	エチル	水素	3,4-ジフルオロフェニル
218	エチル	水素	2-クロロフェニル
219	エチル	水素	3-クロロフェニル
220	エチル	水素	4-クロロフェニル
221	エチル	水素	3,4-ジクロロフェニル
222	エチル	水素	2-メトキシフェニル
223	エチル	水素	3-メトキシフェニル
224	エチル	水素	4-メトキシフェニル

本開示のカテゴリ I の第 3 態様内に包含される化合物は、スキーム I I I で概説される、および下記の実施例 3 に記述される手順により製造することができる。

【 0 2 4 9 】

スキーム I I I

【 0 2 5 0 】

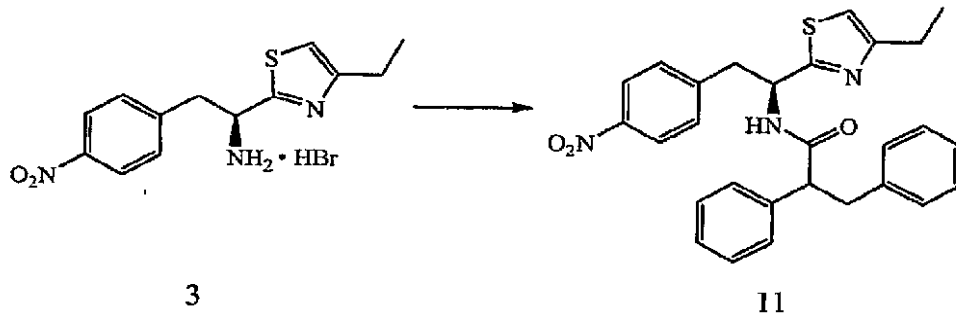
10

20

30

40

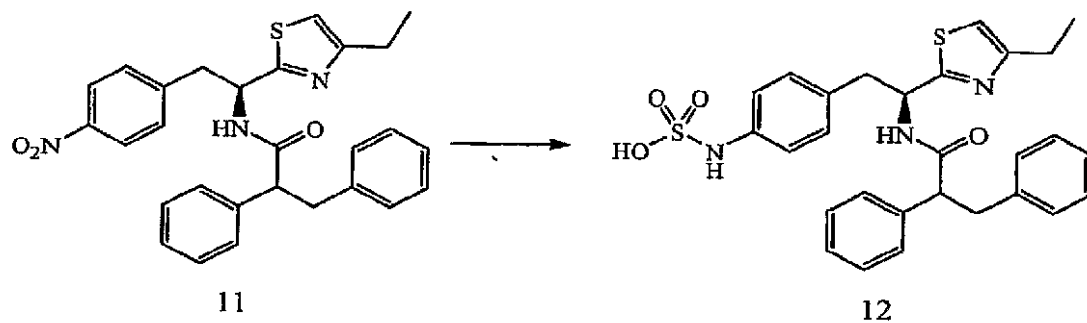
【化 9 6】



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

【0251】

【化 9 7】



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。

【0252】

実施例 3

(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(12)

(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(11)の製造：

DMF(10 mL)中、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、(0.95 g、2.65 mmol)、ジフェニルプロピオン酸(0.60 g、2.65 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.180 g、1.33 mmol)の溶液に、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)(0.502 g、2.62 mmol)、次いでトリエチルアミン(1.1 mL、7.95 mmol)を加える。混合物を0 で30分間、次いで室温で一晩中攪拌する。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%NaHCO₃水溶液、水および塩水で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥する。溶媒を減圧除去して所望の生成物0.903 g(70%収率)を得て、これは更に精製することなく使用される。

【0253】

(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(12)の製造

(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、11、(0.903 g)をMeOH(10 mL)に溶解する。Pd/C(10% w/w)の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で18時間、攪拌する。反応混合物をCELITE(登録商標)床に通して濾過し、溶媒を減圧除去する。粗製の生成物をピリジン(30 mL)に溶解し、SO₃-ピリジン(0.621 g)で処理する。反応は、室温で5分間攪拌し、その後7%NH₄OH溶液

を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物 0.415 g をアンモニウム塩として得る。

【0254】

【化98】

$^1\text{H NMR}$ (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, 溶媒によって不明瞭), 3.15 (1H, ABXのB, $J = 5.4, 33.8\text{Hz}$), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H).

10

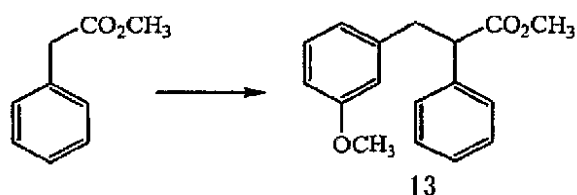
カテゴリ I の第 3 態様から成る Z 単位の多くの前駆体は、容易に入手可能ではない。以下の手順は、本開示に従って異なる R^6 単位を提供するのに用いることができる手順例を説明する。スキーム I V で概説される、および実施例 4 で記述される手順を用いて、当業者は、本開示により包含される R^5 単位を達成するために、過度な実験をすることなく修飾することができる。

【0255】

スキーム I V

【0256】

【化99】

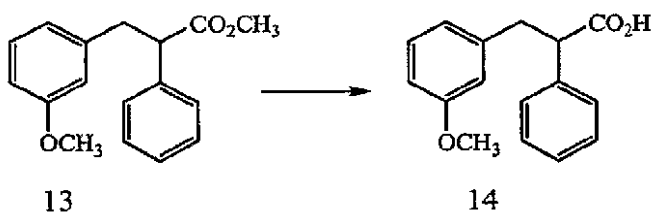


20

試薬および条件：(a) メチル 2 - (2 - メトキシフェニル) アセタート、LDA、THF；0 から室温、18 時間

【0257】

【化100】



30

試薬および条件：(b)。

【0258】

実施例 4

2 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパン酸 (14)

メチル 2 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパノアート (13) の製造：500 mL の丸底フラスコに、メチル 2 - (2 - メトキシフェニル) アセタート (8.496 g、47 mmol、1 当量) と THF (200 mL) を充填する。均一な混合物を氷浴中で 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、2.0 M 溶液の 23.5 mL) を加え、3 未満の温度に維持する。反応は、この低い温度で 45 分間、攪拌する。臭化ベンジル (5.6 mL、47 mmol、1 当量) を滴下して加える。反応物を徐々に室温に加温し、18 時間攪拌する。反応を 1 N の HCl でクエンチし、同量の EtOAc で 3 回抽出する。合わせた抽出物は、 H_2O と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をシリカゲルで精製して所望の化合物 4.433 g (35%) を得る。ESI + MS 293 (M + Na)。

40

【0259】

50

2 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパン酸 (1 4) の製造 :

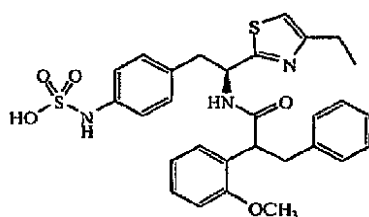
メチル 2 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパノアート (4 . 4 3 3 g 、 1 6 m m o l 、 1 当量) を 1 : 1 (v : v) の T H F と メタノールの混合物 1 0 0 m L に溶解する。水酸化ナトリウム (3 . 2 8 g 、 8 2 m m o l 、 5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌する。次いで、反応物を H_2O に注ぎ、1 N の H C l を加えて p H を 2 に調節する。白色沈殿物が生成し、それは濾過により除去される。得られる溶液をジエチルエーテルで 3 回抽出する。抽出物を合わせ、 H_2O と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカで精製して所望の化合物 2 . 1 0 7 g (5 1 %) を得る。E S I - M S 2 5 5 (M - 1) 、 2 1 1 (M - C O _ 2 H) 。
【 0 2 6 0 】

10

中間体 1 4 は、スキーム I I I で概説される、および実施例 3 で記述される手順に従って先に進めてカテゴリ I の第 3 態様による以下の化合物を製造することができる。

【 0 2 6 1 】

【 化 1 0 1 】



20

(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) - 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 :

【 0 2 6 2 】

【 化 1 0 2 】

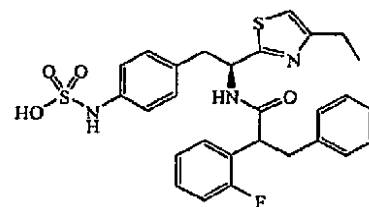
1H NMR (CD₃OD) δ 7.32-7.12 (m, 7H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H).

以下は、本開示のカテゴリ I の第 3 態様に従う化合物のさらに非限定的な例である。

30

【 0 2 6 3 】

【 化 1 0 3 】



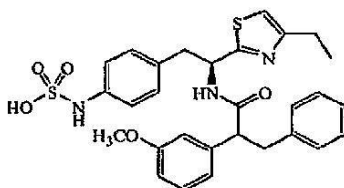
(S) - 4 - { 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド] - エチル } フェニルスルファミン酸 :

40

【 0 2 6 4 】

【化 1 0 4】

^1H NMR (CD_3OD) 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 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 3H). ^{19}F NMR δ 47.59.



10

(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) - 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 :

【 0 2 6 5】

【化 1 0 5】

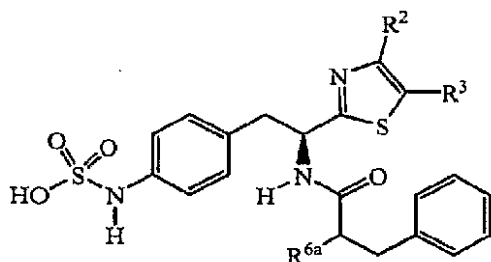
^1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

20

本開示のカテゴリ I の第 4 態様は、式 :

【 0 2 6 6】

【化 1 0 6】



30

(式中、結合単位 L は、フェニル単位を含み、前記結合グループは、式 : $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{6a})\text{H}][\text{CH}_2]-$

(R^{5a} は置換または非置換のヘテロアリールである) を有し、単位 R^2 、 R^3 、および R^{5a} は、下記表 I V にさらに例示される。

【 0 2 6 7】

【表 4】

表 IV

No.	R ²	R ³	R ^{6a}
225	メチル	水素	3-メチル-1,2,4-オキサジニル-5-イル
226	メチル	水素	チオフエン-2-イル
227	メチル	水素	チアゾール-2-イル
228	メチル	水素	オキサゾール-2-イル
229	メチル	水素	イソキサゾール-3-イル
230	エチル	水素	3-メチル-1,2,4-オキサジニル-5-イル
231	エチル	水素	チオフエン-2-イル
232	エチル	水素	チアゾール-2-イル
233	エチル	水素	オキサゾール-2-イル
234	エチル	水素	イソキサゾール-3-イル
235	エチル	メチル	3-メチル-1,2,4-オキサジニル-5-イル
236	エチル	メチル	チオフエン-2-イル
237	エチル	メチル	チアゾール-2-イル
238	エチル	メチル	オキサゾール-2-イル
239	エチル	メチル	イソキサゾール-3-イル
240	チオフエン-2-イル	水素	3-メチル-1,2,4-オキサジニル-5-イル
241	チオフエン-2-イル	水素	チオフエン-2-イル
242	チオフエン-2-イル	水素	チアゾール-2-イル
243	チオフエン-2-イル	水素	オキサゾール-2-イル
244	チオフエン-2-イル	水素	イソキサゾール-3-イル
245	イソキサゾール-3-イル	水素	3-メチル-1,2,4-オキサジニル-5-イル
246	イソキサゾール-3-イル	水素	チオフエン-2-イル
247	イソキサゾール-3-イル	水素	チアゾール-2-イル
248	イソキサゾール-3-イル	水素	オキサゾール-2-イル
249	イソキサゾール-3-イル	水素	イソキサゾール-3-イル

本開示のカテゴリ I の第 4 態様内に包含される化合物は、スキーム V で概説される、および下記の実施例 5 に記述される手順により製造することができる。

【0268】

スキーム V

【0269】

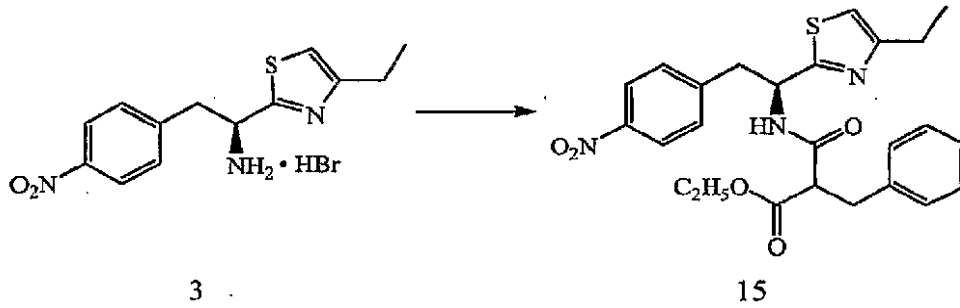
10

20

30

40

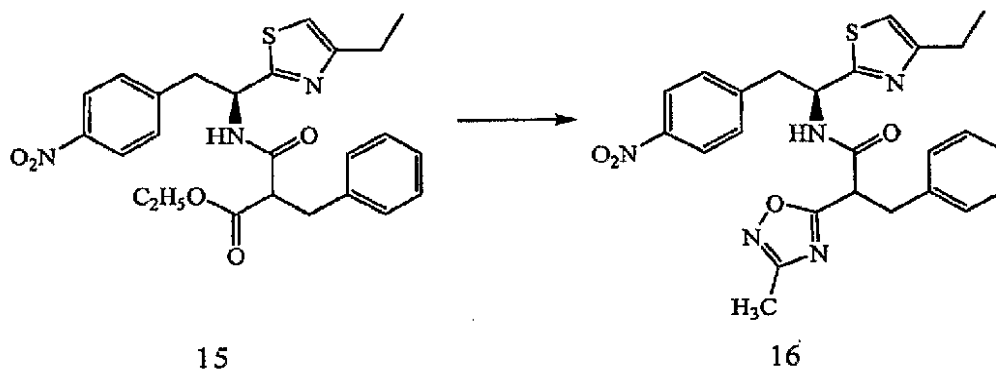
【化107】



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

【0270】

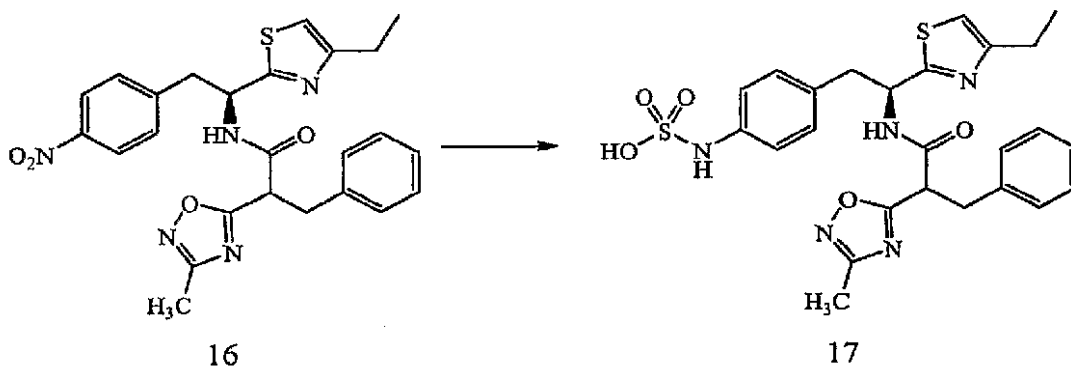
【化108】



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

【0271】

【化109】



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。

【0272】

実施例5

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(17)：

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-オキソプロパノアート(15)の製造：

10

20

30

40

50

DMF (10 mL) 中、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、(0.406 g、1.13 mmol)、2 - ベンジル - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (0.277 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.191 g、1.41 mmol) の溶液に、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) (0.240 g、1.25 mmol)、次いジソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.306 g) を加える。混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で一晩中攪拌する。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 1 N の HCl 水溶液、5 % NaHCO₃ 水溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を減圧除去して所望の生成物 0.169 g (31% 収率) を得て、これは更に精製することなく使用される。

10

【0273】

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 (16) の製造:

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 - オキソプロパノートをトルエン (5 mL) に溶解し、加熱還流する。炭酸カリウム (80 mg) とアセトアミドキシム (43 mg) を加え、加熱還流下、80 mg の炭酸カリウムと 43 mg のアセトアミドキシムで還流して処理する。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮する。残渣をシリカのクロマトグラフィにかけて所望の生成物 0.221 g (94%) を黄色の油として得る。

20

【0274】

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 (17) の製造:

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、16、(0.221 g) および塩化スズ (II) (507 mg、2.2 mmol) を EtOH (25 mL) に溶解し、溶液を 4 時間、還流させる。溶媒を減圧除去し、生成する残渣を EtOAc に溶解する。NaHCO₃ (50 mL) の飽和溶液を加え、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 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをピリジン (0.143 g) に溶解し、SO₃ - ピリジン (0.143 g) で処理する。反応は室温で 5 分間、攪拌して行い、その後 7 % NH₄OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物 0.071 g をアンモニウム塩として得る。

30

【0275】

【化110】

¹H (CD₃OD): δ 7.29-6.87 (m, 10H), 5.38-

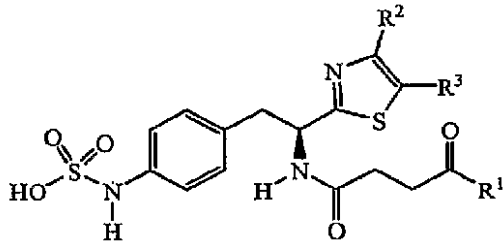
5.30 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.42-2.74 (m, 6H), 2.38-2.33 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H).

40

本開示のカテゴリ II は、式:

【0276】

【化 1 1 1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびLは、下記表Vでここにさらに定義される)を有する2-(チアゾール-2-イル)化合物に関する。

【0277】

【表5-1】

表 V

No.	R^2	R^3	R^1
250	エチル	水素	チオフェン-2-イル
251	エチル	水素	フタール-2-イル
252	エチル	水素	ピリジン-2-イル
253	エチル	水素	イソピリジン-3-イル
254	エチル	水素	チオフェン-2-イル
255	エチル	水素	フタール-2-イル
256	エチル	水素	ピリジン-2-イル
257	エチル	水素	イソピリジン-3-イル
258	エチル	水素	チオフェン-2-イル
259	エチル	水素	フタール-2-イル
260	エチル	メチル	メチル
261	エチル	メチル	エチル
262	エチル	メチル	プロピル
263	エチル	メチル	イソプロピル
264	エチル	メチル	ブチル
265	エチル	メチル	フェニル
266	エチル	メチル	ベンジル
267	エチル	メチル	2-フルオロフェニル
268	エチル	メチル	3-フルオロフェニル
269	エチル	メチル	4-フルオロフェニル
270	フェニル	水素	メチル

【0278】

10

20

30

40

【表 5 - 2】

271	フェニル	水素	エチル
272	フェニル	水素	プロピル
273	フェニル	水素	イソプロピル
274	フェニル	水素	ブチル
275	フェニル	水素	フェニル
276	フェニル	水素	ベンジル
277	フェニル	水素	2-フルオロフェニル
278	フェニル	水素	3-フルオロフェニル
279	フェニル	水素	4-フルオロフェニル
280	チオフェン-2-イル	水素	メチル
281	チオフェン-2-イル	水素	エチル
282	チオフェン-2-イル	水素	プロピル
283	チオフェン-2-イル	水素	イソプロピル
284	チオフェン-2-イル	水素	ブチル
285	チオフェン-2-イル	水素	フェニル
286	チオフェン-2-イル	水素	ベンジル
287	チオフェン-2-イル	水素	2-フルオロフェニル
288	チオフェン-2-イル	水素	3-フルオロフェニル
289	チオフェン-2-イル	水素	4-フルオロフェニル

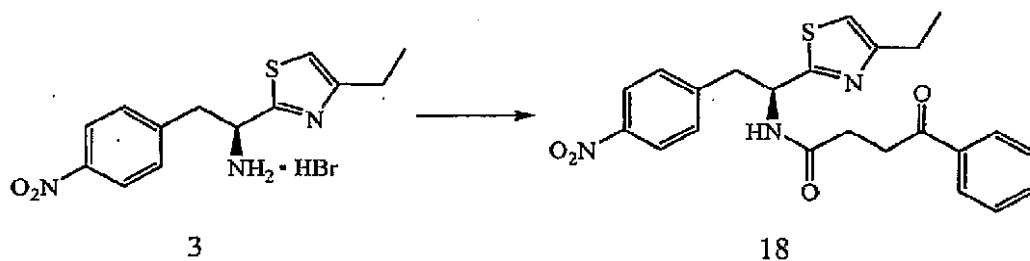
本開示のカテゴリ I I の範囲内に包含される化合物は、スキーム V I で概説される、および下記実施例 6 で記述される手順によって製造することができる。

【 0 2 7 9 】

スキーム V I

【 0 2 8 0 】

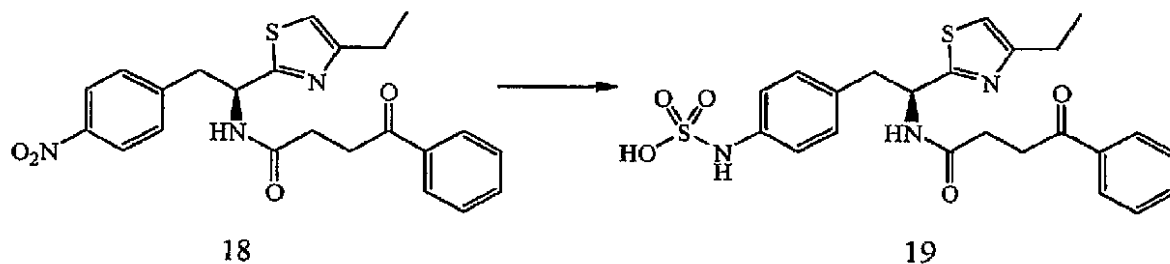
【 化 1 1 2 】



試薬および条件：(a) 3 - ベンゾイルプロピオン酸、T s C l、N - メチルイミダゾール；C H ₂ C l ₂、室温、18 時間

【 0 2 8 1 】

【化 1 1 3】



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

【0282】

実施例 6

(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(19)

(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(18)の製造：

3-ベンゾイルプロピオン酸(0.250 g)を CH_2Cl_2 (5 mL)に溶解し、N-メチルイミダゾール(0.333 mL)を添加し、生成する溶液を0 に冷却し、その後、塩化p-トルエンスルホン(0.320 g)の CH_2Cl_2 (2 mL)溶液を滴下して加える。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)エタナミン、3、(0.388 g)を加える。反応は室温で18時間攪拌して行われ、次いで減圧濃縮する。生成する残渣をEtOAcに溶解し、1NのHClと塩水で洗浄する。溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物をシリカで精製して所望の生成物0.415 gを得る。

【0283】

(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(19)の製造：

(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、18、(0.2 g)をMeOH(15 mL)に溶解する。Pd / C(10% w / w)の触媒量を加え、混合物を18時間、水素雰囲気下で攪拌する。反応混合物をCELITE(登録商標)床を通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン(5 mL)に溶解し、 SO_3 -ピリジン(0.153 g)で処理する。反応は、室温で5分間、攪拌し、その後7% NH_4OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより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。

【0284】

【化 1 1 4】

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).

以下は、本開示のカテゴリ I I 内に包含される化合物の非限定的な例である。以下の中間体のニトロ化合物は、適切な4-オキソカルボン酸をスキーム I の中間体 4 の形成のためにここに上記される条件下で中間体 3 とカップリングすることにより製造することができる。

【0285】

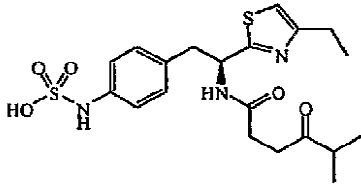
10

20

30

40

【化 1 1 5】



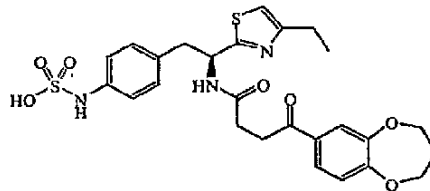
(S) - 4 - (2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (5 - メチル - 4 - オキソヘキサナミド) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 2 8 6 】

10

【化 1 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (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).



20

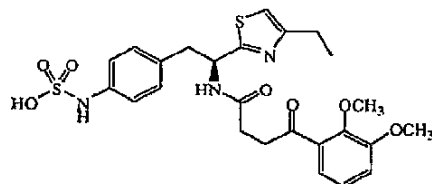
(S) - 4 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 7 - イル) - 4 - オキソブタンアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 8 7 】

【化 1 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.64 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=10.6$ Hz), 7.11 (s, 3H), 7.04 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 4H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.82 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.67-2.48 (m, 2H), 2.23 (t, 2H, $J=5.5$ Hz), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

30



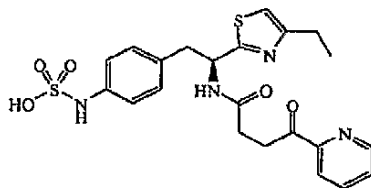
40

(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 :

【 0 2 8 8 】

【化 1 1 8】

^1H NMR (CD_3OD), δ 8.64 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.21-7.11 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 5.42 (q, 1H, $J=5.9$ Hz), 3.90 (d, 3H, $J=3.3$ Hz), 3.88 (d, 3H, $J=2.9$ Hz), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.83 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.63-2.54 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, $J=7.69$ Hz).



10

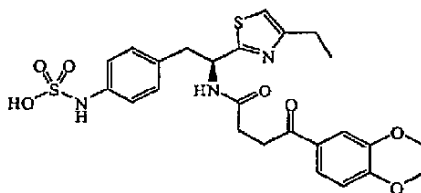
(S) - 4 - { 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - [4 - オキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ブタンアミド] エチル } - フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 8 9 】

【化 1 1 9】

^1H NMR (CD_3OD) 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).

20



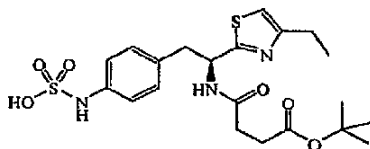
(S) - 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシ - 6 - イル) - 4 - オキシブタンアミド] - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 2 9 0 】

【化 1 2 0】

^1H NMR (CD_3OD) 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).

40



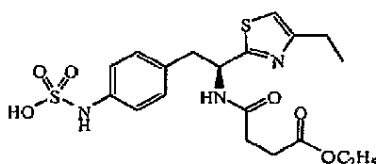
(S) - 4 - [2 - (4 - tert - ブトキシ - 4 - オキシブタンアミド) - 2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) エチル] フェニル - スルファミン酸 :

50

【 0 2 9 1 】

【 化 1 2 1 】

^1H NMR (CD_3OD), 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).



10

(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 :

【 0 2 9 2 】

【 化 1 2 2 】

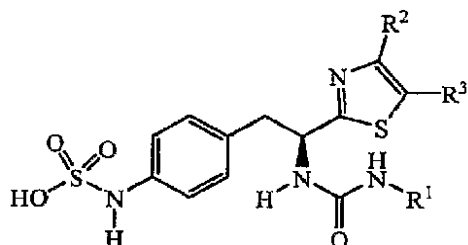
^1H NMR (CD_3OD) δ 8.62 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.10 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.40 (q, 1H, 3.7 Hz), 4.15 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.82 (q, 2H, $J=4.4$ Hz), 2.54-2.48 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J=7.0$ Hz).

20

本開示のカテゴリ I I I の第 1 態様は、式 :

【 0 2 9 3 】

【 化 1 2 3 】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 の非限定的な例は、下記表 V I にさらに記述される) を有する 2 - (チアゾール - 2 - イル) 化合物に関する。

【 0 2 9 4 】

【表 6】

表 VI

No.	R ²	R ³	R ¹
290	メチル	水素	フェニル
291	メチル	水素	ベンジル
292	メチル	水素	2-フルオロフェニル
293	メチル	水素	3-フルオロフェニル
294	メチル	水素	4-フルオロフェニル
295	メチル	水素	2-クロロフェニル
296	メチル	水素	3-クロロフェニル
297	メチル	水素	4-クロロフェニル
298	エチル	水素	フェニル
299	エチル	水素	ベンジル
300	エチル	水素	2-フルオロフェニル
301	エチル	水素	3-フルオロフェニル
302	エチル	水素	4-フルオロフェニル
303	エチル	水素	2-クロロフェニル
304	エチル	水素	3-クロロフェニル
305	エチル	水素	4-クロロフェニル
306	チエン-2-イル	水素	フェニル
307	チエン-2-イル	水素	ベンジル
308	チエン-2-イル	水素	2-フルオロフェニル
309	チエン-2-イル	水素	3-フルオロフェニル
310	チエン-2-イル	水素	4-フルオロフェニル
311	チエン-2-イル	水素	2-クロロフェニル
312	チエン-2-イル	水素	3-クロロフェニル
313	チエン-2-イル	水素	4-クロロフェニル

本開示のカテゴリ I I I 内に包含される化合物は、スキーム V I I I で概説される、および下記実施例 7 で記述される手順によって製造することができる。

【 0 2 9 5 】

スキーム V I I I

【 0 2 9 6 】

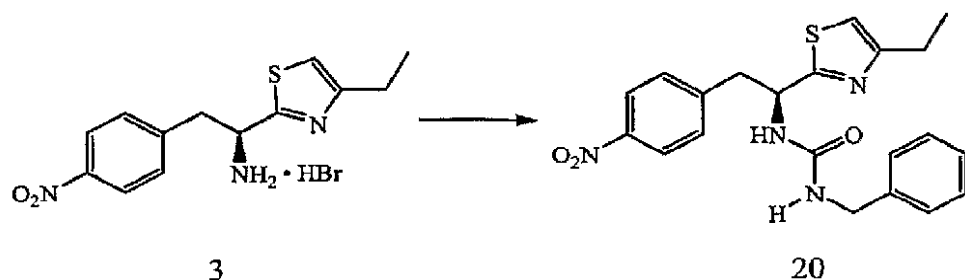
10

20

30

40

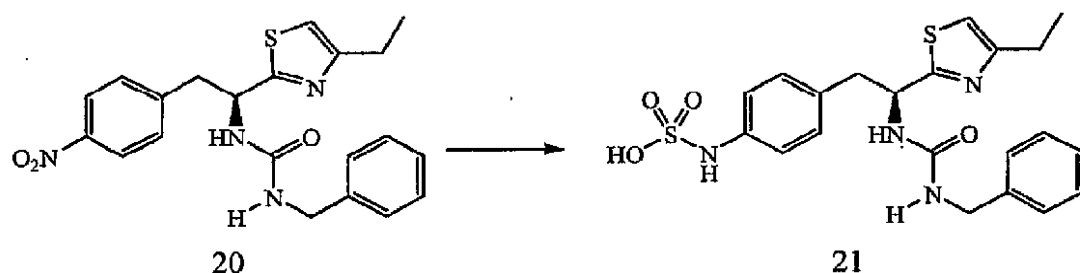
【化 1 2 4】



試薬および条件：(a) ベンジルイソシアナート、TEA、 CH_2Cl_2 ；室温、18時間 10

【0 2 9 7】

【化 1 2 5】



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

【0 2 9 8】

実施例 7

(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(21)

(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(20)の製造：

10 mL の CH_2Cl_2 中、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、(0.360 g、1 mmol) および Et_3N (0.42 mL、3 mmol) の溶液に、ベンジルイソシアナート (0.12 mL、1 mmol) を添加する。混合物を室温で 18 時間攪拌する。生成物を濾過して単離し、所望の生成物 0.425 g (96% 収率) を得て、これは更に精製することなく使用される。

【0 2 9 9】

(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(21)の製造：

(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、20、(0.425 g) を MeOH (4 mL) に溶解する。Pd/C (10% w/w) の触媒量を加え、混合物を 18 時間、水素雰囲気下で攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床で濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、 SO_3 -ピリジン (0.220 g) で処理する。反応は、室温で 5 分間攪拌し、その後 7% NH_4OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物 0.143 g をアンモニウム塩として得る。

【0 3 0 0】

20

30

40

【化 1 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J = 8.1\text{Hz}$), 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, $J = 10.2, 13.0\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 4.5\text{Hz}$).

以下は、本開示のカテゴリ I I I の第 1 態様の範囲内に包含される化合物の非限定的な例である。

【0 3 0 1】

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

10

ファミン酸：

【0 3 0 2】

【化 1 2 7】

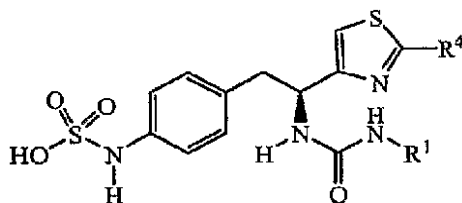
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.36-7.26 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.12-2.98 (m, 6H), 1.44-1.38 (m, 3H).

本開示のカテゴリ I I I の第 2 態様は、式：

【0 3 0 3】

【化 1 2 8】

20



(式中、 R^1 と R^4 の非限定的な例は、下記表 V I I でここにさらに記述される) を有する 2 - (チアゾール - 4 - イル) 化合物に関する。

【0 3 0 4】

【表 7 - 1】

30

表 VII

No.	R^1	R^4
314	メチル	メチル
315	エチル	メチル
316	n-プロピル	メチル
317	イソプロピル	メチル
318	フェニル	メチル
319	ベンジル	メチル
320	2-フルオロフェニル	メチル
321	2-クロロフェニル	メチル
322	チオフェン-2-イル	メチル
323	フタール-2-イル	メチル
324	ナフタール-2-イル	メチル

40

【0 3 0 5】

50

【表 7 - 2】

325	イソオクチル-3-イル	メチル
326	メチル	エチル
327	エチル	エチル
328	n-プロピル	エチル
329	イソ-プロピル	エチル
330	フェニル	エチル
331	ベンジル	エチル
332	2-フルオロフェニル	エチル
333	2-クロロフェニル	エチル
334	チオフェン-2-イル	エチル
335	フタル-2-イル	エチル
336	メタ-2-イル	エチル
337	イソオクチル-3-イル	エチル
338	メチル	チオフェン-2-イル
339	エチル	チオフェン-2-イル
340	n-プロピル	チオフェン-2-イル
341	イソ-プロピル	チオフェン-2-イル
342	フェニル	チオフェン-2-イル
343	ベンジル	チオフェン-2-イル
344	2-フルオロフェニル	チオフェン-2-イル
345	2-クロロフェニル	チオフェン-2-イル
346	チオフェン-2-イル	チオフェン-2-イル
347	フタル-2-イル	チオフェン-2-イル
348	メタ-2-イル	チオフェン-2-イル
349	イソオクチル-3-イル	チオフェン-2-イル
350	メチル	フタル-2-イル
351	エチル	フタル-2-イル
352	n-プロピル	フタル-2-イル
353	イソ-プロピル	フタル-2-イル
354	フェニル	フタル-2-イル

10

20

30

40

【 0 3 0 6 】

【表 7 - 3】

355	ベンジル	フェニル-2-イル
356	2-フルオロフェニル	フェニル-2-イル
357	2-クロロフェニル	フェニル-2-イル
358	チオフェン-2-イル	フェニル-2-イル
359	フェニル-2-イル	フェニル-2-イル
360	オキフェニル-2-イル	フェニル-2-イル
361	イソオキフェニル-3-イル	フェニル-2-イル
362	メチル	オキフェニル-2-イル
363	エチル	オキフェニル-2-イル
364	n-プロピル	オキフェニル-2-イル
365	イソ-プロピル	オキフェニル-2-イル
366	フェニル	オキフェニル-2-イル
367	ベンジル	オキフェニル-2-イル
368	2-フルオロフェニル	オキフェニル-2-イル
369	2-クロロフェニル	オキフェニル-2-イル
370	チオフェン-2-イル	オキフェニル-2-イル
371	フェニル-2-イル	オキフェニル-2-イル
372	オキフェニル-2-イル	オキフェニル-2-イル
373	イソオキフェニル-3-イル	オキフェニル-2-イル

10

20

本開示のカテゴリ I I I の第 2 態様の範囲内に包含される化合物は、スキーム V I I I で概説される、および下記実施例 8 で記述される手順によって製造することができる。

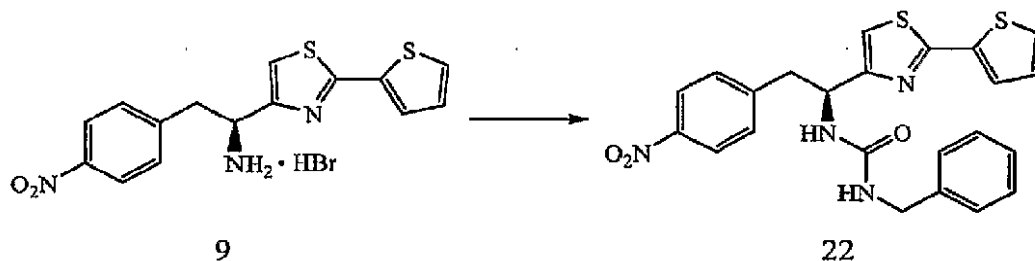
30

【 0 3 0 7 】

スキーム V I I I

【 0 3 0 8 】

【 化 1 2 9 】

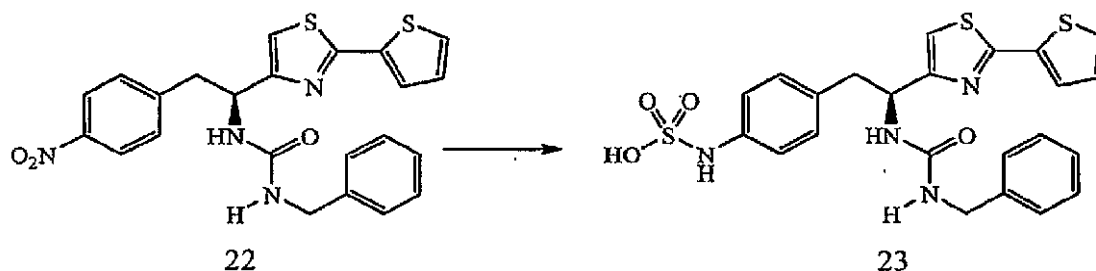


40

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

【 0 3 0 9 】

【化 1 3 0】



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

10

【0310】

実施例 8

4 - { (S) - 2 - (3 - ベンジルウレイド) - 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 (23)

1 - ベンジル - 3 - { (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 } 尿素 (22) の製造：

10 mL の DCM 中、(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] エタン - アミン臭化水素酸塩、8 および Et_3N (0.42 mL、3 mmol) の溶液に、ベンジルイソシアナート (0.12 mL、1 mmol) を加える。混合物を室温で 18 時間攪拌する。生成物を濾過により単離して所望の生成物 0.445 g (96% 収率) を得て、これは更に精製することなく使用される。

20

【0311】

4 - { (S) - 2 - (3 - ベンジルウレイド) - 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 (23) の製造：

1 - ベンジル - 3 - { (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 } 尿素、22、(0.445 g) を MeOH (10 mL) と CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解する。Pd / C (10% w / w) の触媒量を加え、そして、混合物を水素雰囲気下で 18 時間、攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床を通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、 SO_3 - ピリジン (0.110 g) で処理する。反応は、室温で 5 分間攪拌し、その後 7% NH_4OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより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。

30

【0312】

【化 1 3 1】

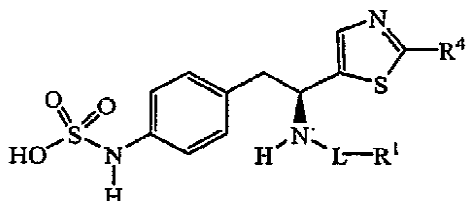
1H NMR (CD₃OD) δ 7.61 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.09-6.94 (m, 6H), 5.16 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H).

本開示のカテゴリ IV は、式：

40

【0313】

【化 1 3 2】



(式中、 R^1 、 R^4 および L は、下記表 VII I でここにさらに記述される) を有する 2 - (チアゾール - 4 - イル) 化合物に関する。

50

【 0 3 1 4 】

【 表 8 - 1 】

表 VIII

No.	R ⁴	L	R ¹
374	メチル	-SO ₂ -	メチル
375	エチル	-SO ₂ -	メチル
376	フェニル	-SO ₂ -	メチル
377	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	メチル
378	メチル	-SO ₂ -	トリフルオロメチル
379	エチル	-SO ₂ -	トリフルオロメチル
380	フェニル	-SO ₂ -	トリフルオロメチル
381	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	トリフルオロメチル
382	メチル	-SO ₂ -	エチル
383	エチル	-SO ₂ -	エチル
384	フェニル	-SO ₂ -	エチル
385	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	エチル
386	メチル	-SO ₂ -	2,2,2-トリフルオロエチル
387	エチル	-SO ₂ -	2,2,2-トリフルオロエチル
388	フェニル	-SO ₂ -	2,2,2-トリフルオロエチル
389	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	2,2,2-トリフルオロエチル
390	メチル	-SO ₂ -	フェニル
391	エチル	-SO ₂ -	フェニル
392	フェニル	-SO ₂ -	フェニル

【 0 3 1 5 】

【表 8 - 2】

393	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	フェニル
394	メチル	-SO ₂ -	4-フルオロフェニル
395	エチル	-SO ₂ -	4-フルオロフェニル
396	フェニル	-SO ₂ -	4-フルオロフェニル
397	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	4-フルオロフェニル
398	メチル	-SO ₂ -	3,4-ジ'ヒド'ロ-2H-ベンゾ' [b] [1,4]オキサジ'ン-7-イル
399	エチル	-SO ₂ -	3,4-ジ'ヒド'ロ-2H-ベンゾ' [b] [1,4]オキサジ'ン-7-イル
400	フェニル	-SO ₂ -	3,4-ジ'ヒド'ロ-2H-ベンゾ' [b] [1,4]オキサジ'ン-7-イル
401	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-7-イル
402	メチル	-SO ₂ -	1-メチル-1H-イミダ'ゾ'-ル-4-イル
403	エチル	-SO ₂ -	1-メチル-1H-イミダ'ゾ'-ル-4-イル
404	フェニル	-SO ₂ -	1-メチル-1H-イミダ'ゾ'-ル-4-イル
405	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	1-メチル-1H-イミダ'ゾ'-ル-4-イル
406	メチル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
407	エチル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
408	フェニル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
409	チオフェン-2-イル	-SO ₂ -	4-アセトアミドフェニル
410	メチル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
411	エチル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
412	フェニル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
413	チオフェン-2-イル	-SO ₂ CH ₂ -	フェニル
414	メチル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
415	エチル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
416	フェニル	-SO ₂ CH ₂ -	(4-メチルカルボキシフェニル)メチル
417	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
418	メチル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
419	エチル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
420	フェニル	-SO ₂ CH ₂ -	(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル
421	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
422	メチル	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル

【 0 3 1 6 】

【表 8 - 3】

423	エチル	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル
424	フェニル	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル
425	チオフェン-2-イル	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル

10

20

30

40

50

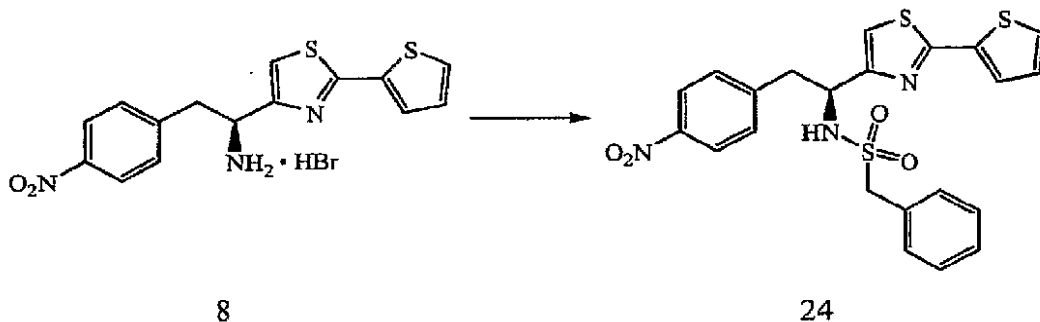
本開示のカテゴリ I V の範囲内に包含される化合物は、スキーム I X で概説される、および下記実施例 9 で記述される手順により製造することができる。

【0317】

スキーム I X

【0318】

【化133】

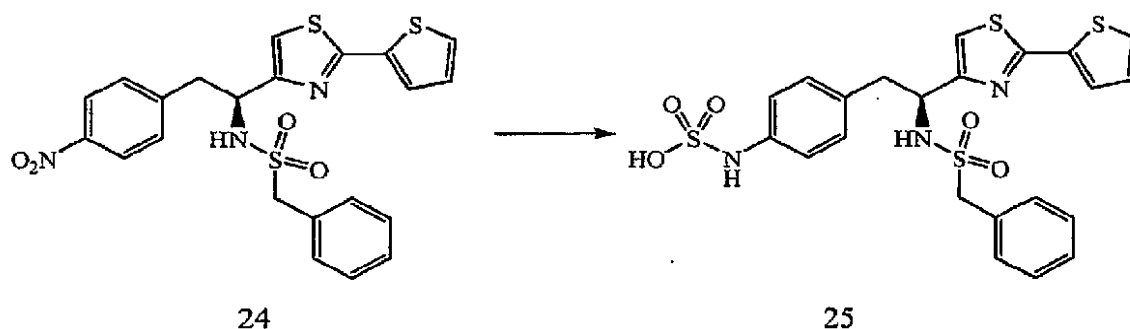


10

試薬および条件：(a) $C_6H_4CH_2SO_2Cl$ 、DIPEA、 CH_2Cl_2 ；0 から室温、14 時間

【0319】

【化134】



20

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

【0320】

実施例 9

{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(25)

(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(24)の製造：

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、(330 mg、0.80 mmol)の CH_2Cl_2 (6 mL)溶液に0 で、ジイソプロピルエチルアミン(0.30 mL、1.6 mmol)、次いで塩化フェニルメタンスルホニル(167 mg、0.88 mmol)を加える。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 $NaHCO_3$ 、次に塩水で乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカで精製して所望の生成物210 mgを白色固体として得る。

40

【0321】

{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(25)の製造：

(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、24、(210 mg、0.41 mmol)をMeOH(4 mL)に溶解する。Pd/C(10% w/w)の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で18時間、攪拌する。反応混合物をCELITE

50

(登録商標)床を通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン(12 mL)に溶解し、 SO_3 -ピリジン(197 mg、1.23 mmol)で処理する。反応は、室温で5分間攪拌し、その後7% NH_4OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより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。

【0322】

【化135】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.52–7.63 (m, 6.70–

7.28 (m, 11H), 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

10

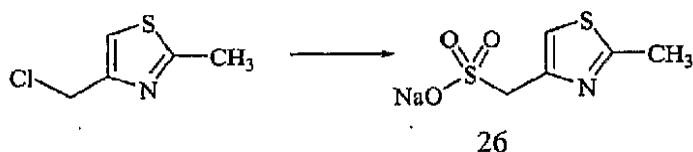
スキームIXの工程(a)に用いられる中間体は、下記スキームXでここに概説される、および実施例10で記述される手順によって便利よく製造することができる。

【0323】

スキームX

【0324】

【化136】

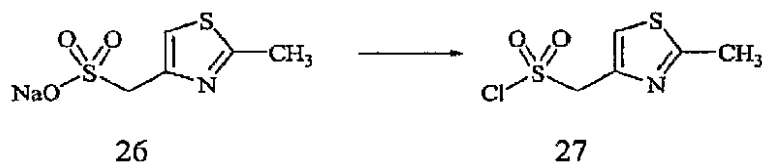


20

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

【0325】

【化137】



30

試薬および条件: (b) PCl_5 、 POCl_3 ; 50、3時間。

【0326】

実施例10

塩化(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンスルホニル(27)の製造:

ナトリウム(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンスルホナート(26)の製造:
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。混合物を200 で20分間、マイクロ波照射に付す。反応混合物を H_2O (30 mL)で希釈し、 EtOAc (2 x 25 mL)で洗浄する。水層を濃縮して所望の生成物0.368 gを黄色の固体として得る。LC/MS ESI + 194 (M + 1、遊離酸)。

40

【0327】

塩化(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンスルホニル(27)の製造:

ナトリウム(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンスルホナート(357 mg、1.66 mmol)をオキシ塩化リン(6 mL)に溶解し、5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、それから、室温に冷却する。溶媒は減圧下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 (40 mL)に再溶解し、飽和 NaHCO_3 と塩水で洗浄する。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧除去して所望の生成物0.095 gを褐色の油として得る。LC/MS ESI + 211 (M + 1)。中間体は、スキームIXに従って先に進めるのに更に精製する必要のない十分な純度で

50

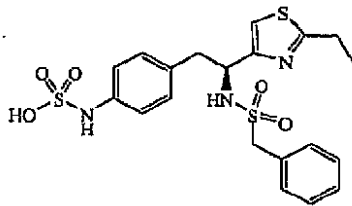
得られる。

【 0 3 2 8 】

以下は、本開示のカテゴリ I V の範囲内に包含される化合物の非限定的な例である。

【 0 3 2 9 】

【 化 1 3 9 】



10

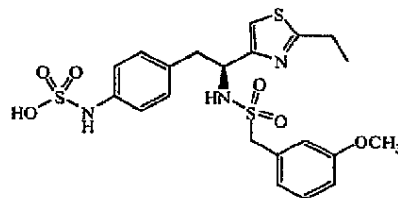
{ 4 - (S) - [2 - フェニルメタンスルホニルアミノ - 2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル } - スルファミン酸 :

【 0 3 3 0 】

【 化 1 4 0 】

^1H 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).

20



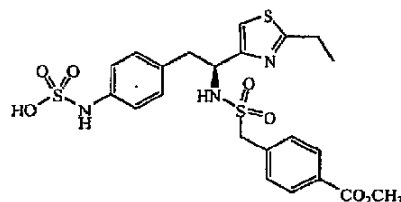
(S) - (4 - (2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミド) - エチル) フェニル) スルファミン酸 :

【 0 3 3 1 】

【 化 1 4 1 】

30

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).



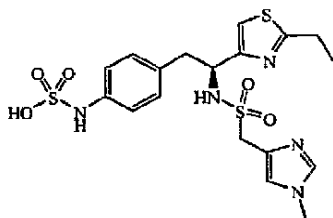
40

(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 :

【 0 3 3 2 】

【化 1 4 2】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).



10

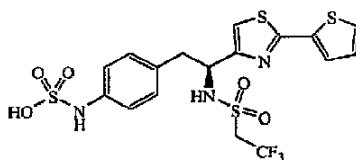
(S) - 4 - [2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - メチルスルホンアミド) エチル)] - フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 3 3 】

【化 1 4 3】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).

20



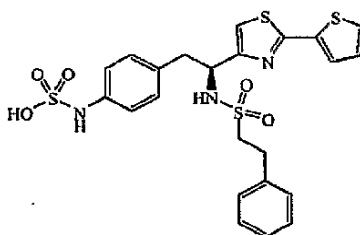
4 - { (S) - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホンアミド) - エチル } フェニルスルファミン酸 :

30

【 0 3 3 4 】

【化 1 4 4】

^1H (CD $_3$ OD): 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).



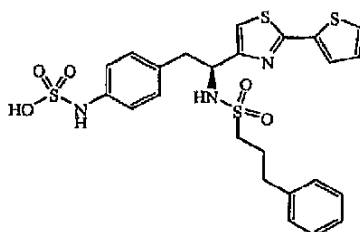
40

{ 4 - (S) - [2 - (フェニルエタンスルホニルアミノ) - 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 :

【 0 3 3 5 】

【化 1 4 5】

^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).



10

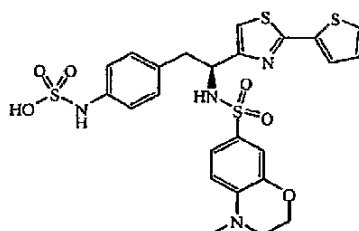
(S) - (4 - { 2 - (3 - フェニルプロピルスルホンアミド) - 2 - [2 - (チオフ
エン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニル) スルファミン酸 :

【 0 3 3 6 】

【化 1 4 6】

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

20



30

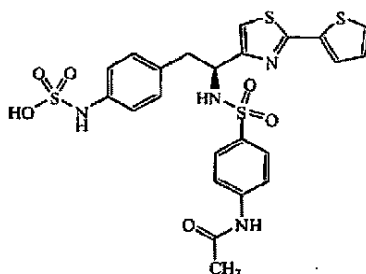
(S) - { 4 - [2 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキ
サジン - 7 - スルホニルアミノ) - 2 - (2 - チオフェン - 2 - イルチアゾール - 4 - イ
ル) エチル] フェニル } スルファミン酸 :

【 0 3 3 7 】

【化 1 4 7】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.53 (d, J = 5.1
Hz, 1H) 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93-6.88 (m, 3H),
6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H),
3.14-3.00 (m, 4H), 2.69 (s, 3H).

40



50

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 :

【 0 3 3 8 】

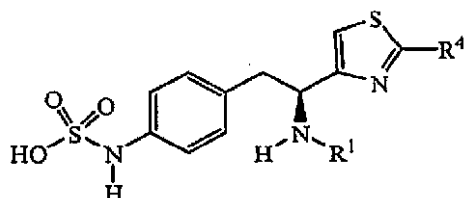
【 化 1 4 8 】

^1H (CD_3OD): δ 7.67-7.52 (m, 6H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.70 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

本開示のカテゴリ V の第 1 態様は、式：

【 0 3 3 9 】

【 化 1 4 9 】



(式中、 R^1 は、置換または非置換のヘテロアリールであり、 R^4 は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ の直鎖状、分枝状、または環状のアルキル (下記の表 IX でここにさらに記述される) の化合物に関する。

【 0 3 4 0 】

【 表 9 - 1 】

表 IX

No.	R^4	R^1
426	$-\text{CH}_3$	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
427	$-\text{CH}_3$	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
428	$-\text{CH}_3$	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
429	$-\text{CH}_3$	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
430	$-\text{CH}_3$	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
431	$-\text{CH}_3$	5-[4-(メチルカルボキシ)フェニル]オキサゾール-2-イル
432	$-\text{CH}_3$	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
433	$-\text{CH}_3$	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
434	$-\text{CH}_3$	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
435	$-\text{CH}_3$	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
436	$-\text{CH}_3$	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
437	$-\text{CH}_3$	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
438	$-\text{CH}_3$	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
439	$-\text{CH}_3$	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
440	$-\text{CH}_3$	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
441	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
442	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	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
443	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
444	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル

10

20

30

40

50

【 0 3 4 1 】

【 表 9 - 2 】

445	-CH ₂ CH ₃	5-[(S)-1-(tert-ブ [*] トキシカルホ [*] ニル)-2-フェニルエチル]オキサゾ [*] -ル-2-イル
446	-CH ₂ CH ₃	5-[4-(メチルカルホ [*] キシ)フェニル]オキサゾ [*] -ル-2-イル
447	-CH ₂ CH ₃	5-(3-メトキシベンジ [*] ル)オキサゾ [*] -ル-2-イル
448	-CH ₂ CH ₃	5-(4-フェニル)オキサゾ [*] -ル-2-イル
449	-CH ₂ CH ₃	5-(2-メトキシフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
450	-CH ₂ CH ₃	5-(3-メトキシフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
451	-CH ₂ CH ₃	5-(4-フルオロフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
452	-CH ₂ CH ₃	5-(2, 4-ジ [*] フルオロフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
453	-CH ₂ CH ₃	5-(3-メトキシベンジ [*] ル)チアゾ [*] -ル-2-イル
454	-CH ₂ CH ₃	4-(3-メトキシフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
455	-CH ₂ CH ₃	4-(4-フルオロフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
456	シクロプロピル	4-(メトキシカルホ [*] ニル)チアゾ [*] -ル-5-イル
457	シクロプロピル	4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルハ [*] モイル]チアゾ [*] -ル-5-イル
458	シクロプロピル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-イント [*] -ル-3-イル]オキサゾ [*] -ル-2-イル
459	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾ [*] -ル-2-イル
460	シクロプロピル	5-[(S)-1-(tert-ブ [*] トキシカルホ [*] ニル)-2-フェニルエチル]オキサゾ [*] -ル-2-イル
461	シクロプロピル	5-[4-(メチルカルホ [*] キシ)フェニル]オキサゾ [*] -ル-2-イル
462	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジ [*] ル)オキサゾ [*] -ル-2-イル
463	シクロプロピル	5-(4-フェニル)オキサゾ [*] -ル-2-イル
464	シクロプロピル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
465	シクロプロピル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
466	シクロプロピル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
467	シクロプロピル	5-(2, 4-ジ [*] フルオロフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
468	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジ [*] ル)チアゾ [*] -ル-2-イル
469	シクロプロピル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル
470	シクロプロピル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾ [*] -ル-2-イル

R¹ に対する置換または非置換のチアゾール - 4 - イル単位を含むカテゴリ V の第 1 態様による化合物は、スキーム X I で概説される、および下記実施例 11 で記述される手順により製造することができる。

【 0 3 4 2 】

スキーム X I

【 0 3 4 3 】

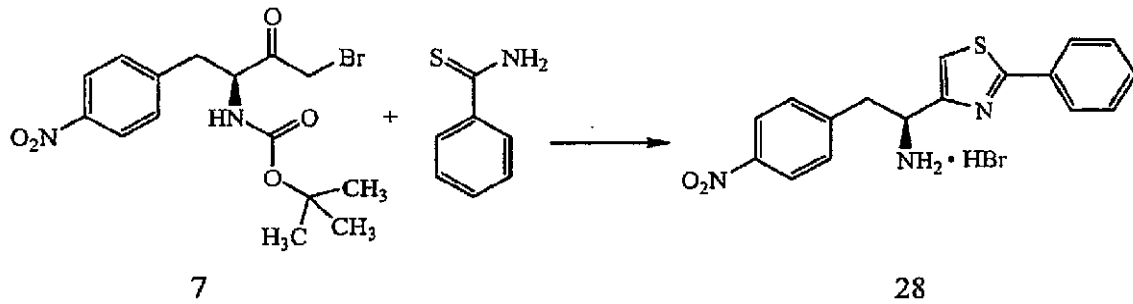
10

20

30

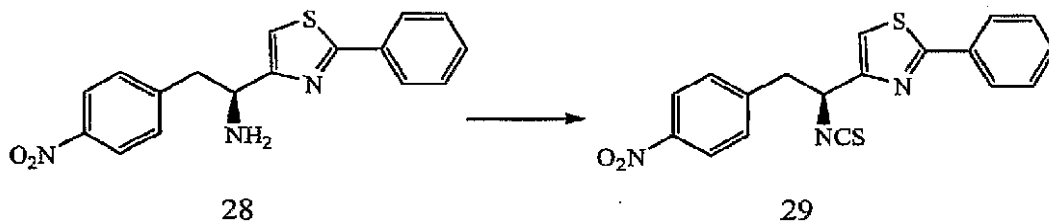
40

【化 1 5 0】

試薬および条件：(a) CH_3CN 、還流；24時間

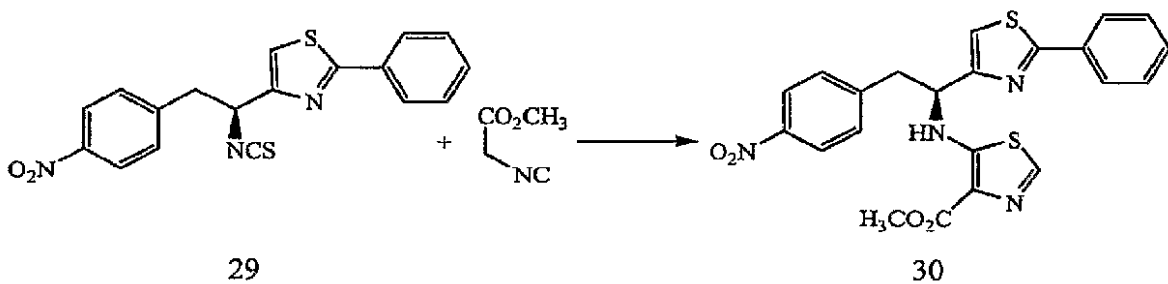
【0344】

【化 1 5 1】

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

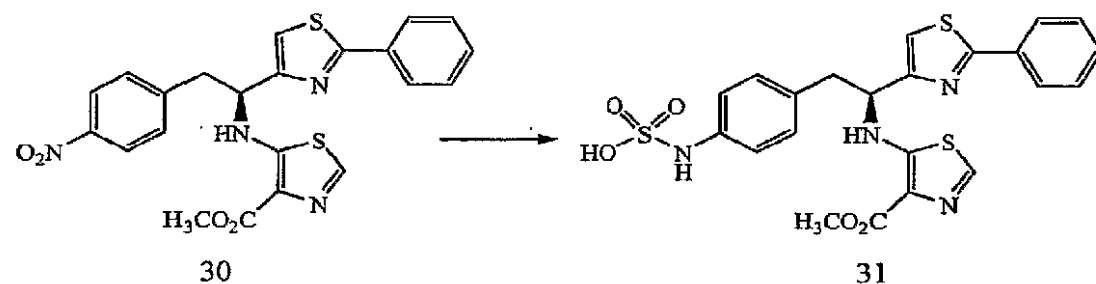
【0345】

【化 1 5 2】

試薬および条件：(c) KOtBu 、THF、室温、2時間

【0346】

【化 1 5 3】

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 。

【0347】

実施例 11

(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(31)

(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(28)の製造：

10

20

30

40

50

CH₃CN (5 mL) 中、(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 - イルカルバマート、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) をその溶液に加える。生成する沈殿物を濾過して集める。固体を減圧乾燥して所望の生成物 1.2 g (67% 収率) を得る。LC/MS ESI + 326 (M + 1)。

【0348】

(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 (29) の製造:

H₂O (2 mL) 中、(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、29、(726 mg、1.79 mmol) と CaCO₃ (716 mg、7.16 mmol) の溶液に、CCl₄ (3 mL)、続いてチオホスゲン (0.28 mL、3.58 mmol) を加える。反応は、室温で 18 時間攪拌し、CH₂Cl₂ と水で希釈する。分液し、水層を CH₂Cl₂ で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカ (CH₂Cl₂) で精製して所望の生成物 480 mg (73%) を黄色の固体として得る。

【0349】

【化154】

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).

(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 - カルボキシラート (30) の製造:

カリウム tert - ブトキシド (89 mg、0.75 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液に、メチルイソシアノアセタート (65 μL、0.68 mmol)、続いて (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、29、(250 mg、0.68 mmol) を加える。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ に注ぐ。混合物を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧濃縮する。粗製の残渣をシリカで精製して所望の生成物 323 mg (~100% 収率) をわずかに黄色の固体として得る。

【0350】

【化155】

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).

(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 (31) の製造:

(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 - カルボキシラート、30、(323 mg、0.68 mmol) と塩化スズ (II) (612 mg、2.72 mmol) を EtOH に溶解し、溶液を還流する。溶媒を減圧除去し、生成する残渣を EtOAc に溶解する。NaHCO₃ の飽和溶液を加え、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 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して残渣を

10

20

30

40

50

得て、これをピリジン (10 mL) に溶解し、 SO_3 -ピリジン (130 mg、0.82 mmol) で処理する。反応は、室温で5分間、攪拌し、その後 NH_4OH の7%溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物 0.071 g をアンモニウム塩として得る。

【0351】

【化156】

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) 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), 3.88 (s, 3H), 3.28-3.42 (m, 2H).

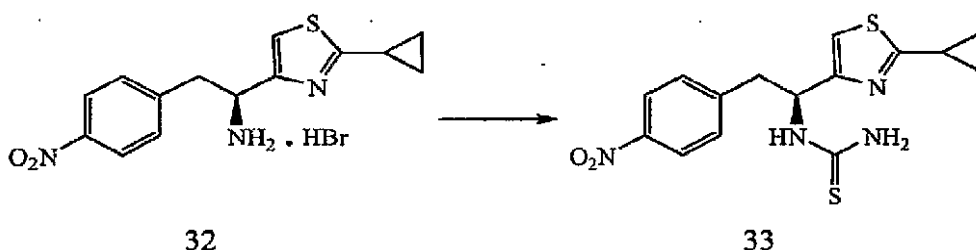
R^1 に対する置換または非置換のチアゾール-2-イル単位を含むカテゴリVの第1態様による化合物は、スキームXIIで概説される、および下記実施例12で記述される手順により製造することができる。中間体32は、シクロプロパン-カルボチオン酸アミドをチオフェン-2-カルボチオン酸アミドで置換することによりスキームIIおよび実施例2に従って製造することができる。

【0352】

スキームXII

【0353】

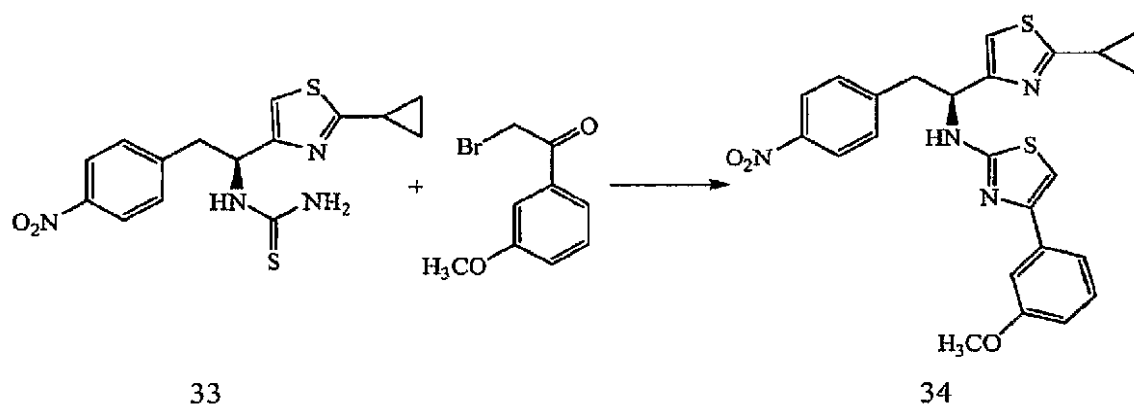
【化157】



試薬と条件: (a) チオホスゲン、 CaCO_3 、 $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$; 室温、18時間

【0354】

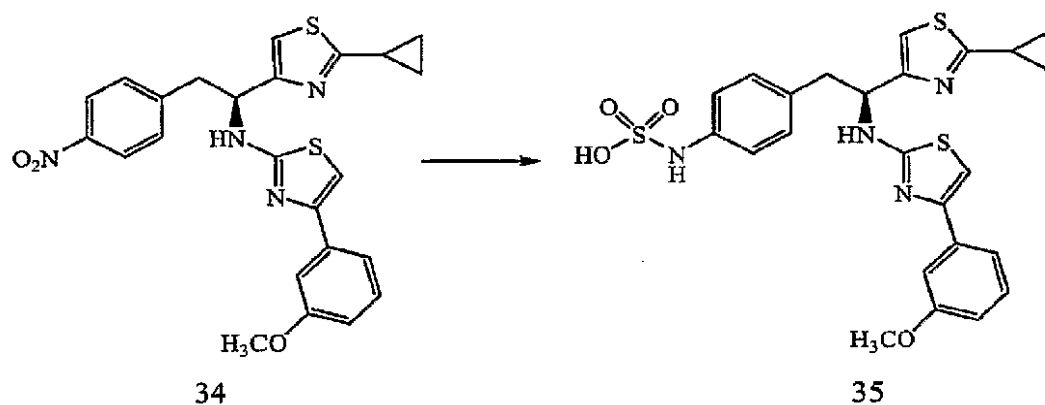
【化158】



試薬と条件: (b)

【0355】

【化 1 5 9】



10

試薬と条件：(c)(i) H_2 : Pd / C、MeOH ; (ii) SO_3 - ピリジン、 NH_4OH 。

【0356】

実施例 12

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 (35)

(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 (33) の製造：

20

CCl_4 / 水 (25 mL / 20 mL) 中、(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、(4.04 g、10.9 mmol) と $CaCO_3$ (2.18 g、21.8 mmol) の溶液に、チオホスゲン (1.5 g、13.1 mmol) を加える。反応は、室温で 18 時間、攪拌し、次いで CH_2Cl_2 と水で希釈する。分液し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧濃縮して残渣を得て、これを次にアンモニア (1, 4 - ジオキサン中 0.5 M、120 mL) で処理し、これをシリカで精製して所望の生成物 2.90 g を赤褐色の固体として得る。LC / MS ESI - 347 (M - 1)。

30

【0357】

(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 (34) の製造：

(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、32、(350 mg、1.00 mmol) と 2 - プロモ - 3' - メトキシ - アセトフェノン (253 mg、1.10 mmol) を 3 mL の CH_3CN 中に混合し、24 時間加熱還流する。混合物を濃縮し、クロマトグラフィを行い、生成物 0.172 g を黄色の固体として得る。LC / MS ESI + 479 (M + 1)。

【0358】

40

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：(35) の製造：

(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、34、(0.172 g) を 10 mL の MeOH に溶解する。Pd / C (10% w / w) の触媒量を加え、混合物を 18 時間水素雰囲気下で攪拌する。反応混合物は CELITE (登録商標) 床を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去する。粗製の生成物を 5 mL のピリジンに溶解し、 SO_3 - ピリジン (114 mg) で処理する。反応は、室温で 5 分間、攪拌し、その後 NH_4OH の 7% 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマ

50

トグラフィにより精製して所望の生成物 0.033 g をアンモニウム塩として得る。

【0359】

【化160】

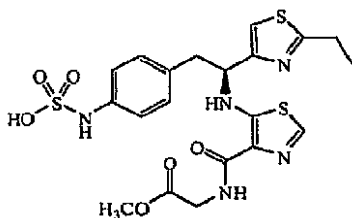
^1H (CD_3OD): δ 7.33-7.22 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 5H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.02 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.82 (s, 1H), 3.18 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 2.36 (q, 1H, $J=4.6$ Hz), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H).

以下は、カテゴリ V の第 1 態様の範囲内に包含される化合物の非限定的な例である。

【0360】

【化161】

10



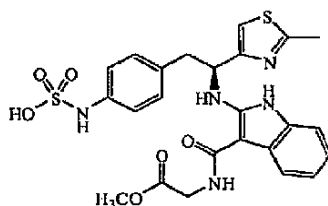
(S) - 4 - (2 - (4 - ((2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) カルバモイル) チアゾール - 5 - イルアミノ) 2 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 :

20

【0361】

【化162】

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) 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).



30

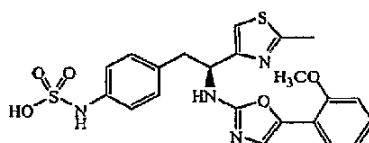
(S) - (4 - (2 - ((3 - ((2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) カルバモイル) - 1H - インドール - 2 - イル) アミノ) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) エチル) フェニル) スルファミン酸 :

【0362】

【化163】

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) 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).

40



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)

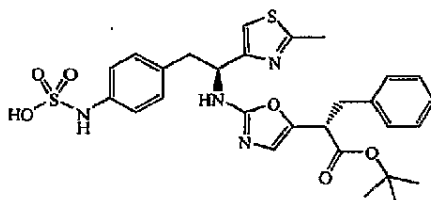
50

- 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 :

【 0 3 6 3 】

【 化 1 6 4 】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).



10

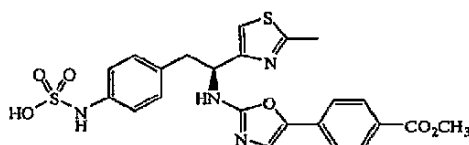
4 - ((S) - 2 - (5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - フェニルエチル) オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 6 4 】

【 化 1 6 5 】

20

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.03-7.27 (m, 10 H), 6.50 (s, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 14.1$ および 6.9 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.90 (dd, $J = 14.1$ および 6.9 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).



30

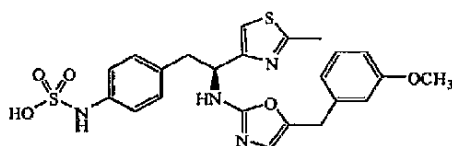
(S) - { 4 - { 2 - [5 - (4 - メトキシカルボニル) フェニル] オキサゾール - 2 - イルアミノ } - 2 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 6 5 】

【 化 1 6 6 】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).

40

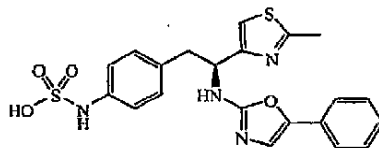


(S) - 4 - (2 - (5 - (3 - メトキシベンジル) オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 6 6 】

【化 1 6 7】

^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).



10

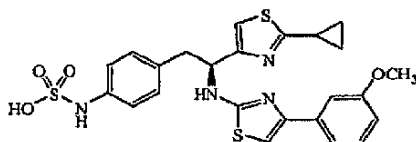
(S) - 4 - (2 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) 2 - (5 - フェニルオキサゾール - 2 - イルアミノ) エチル) フェニル - スルファミン酸 :

【 0 3 6 7 】

【化 1 6 8】

^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).

20



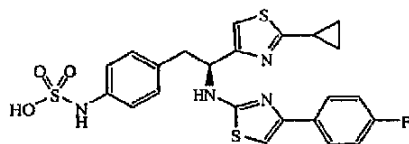
4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (3 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 6 8 】

【化 1 6 9】

^1H (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).

30



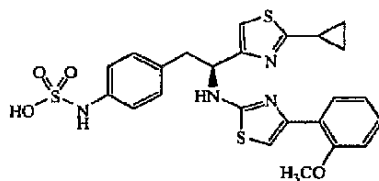
(S) - 4 - (2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 6 9 】

40

【化 1 7 0】

^1H (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).



10

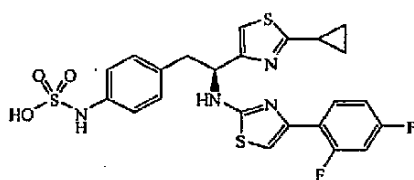
4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 7 0 】

【化 1 7 1】

^1H (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).

20



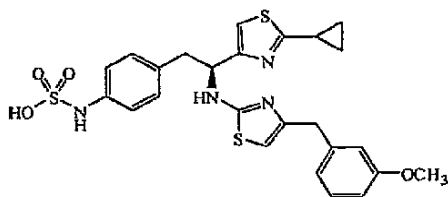
4 - ((S) - 2 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 3 7 1 】

【化 1 7 2】

^1H (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).

30



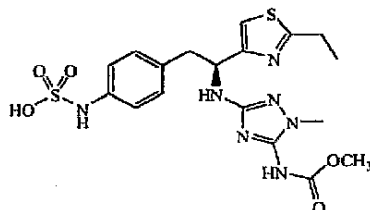
40

(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 :

【 0 3 7 2 】

【化 1 7 3】

^1H (CD_3OD): 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).



10

(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 :

【 0 3 7 3 】

【化 1 7 4】

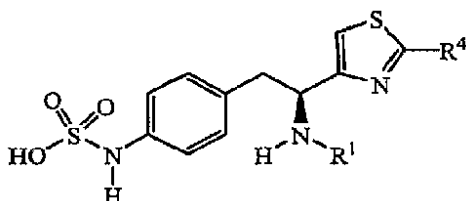
^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6.97-7.08 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=13.5$ および 6.3 Hz, 1H), 3.02-3.07 (m, 3H), 1.40 (t, $J=6.6$ Hz, 3H).

20

本開示のカテゴリ V の第 2 態様は、式 :

【 0 3 7 4 】

【化 1 7 5】



30

(式中、下記の表 X でここにさらに記述されるように、 R^1 は、置換または非置換のヘテロアリールであり、 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ールである) を有する化合物に関する。

【 0 3 7 5 】

【表 10 - 1】

表 X

No.	R ⁴	R ¹
471	フェニル	4-(メトキシカルボニル)チアゾール-5-イル
472	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
473	フェニル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
474	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
475	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
476	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
477	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル
478	フェニル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
479	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
480	フェニル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
481	フェニル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
482	フェニル	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
483	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
484	フェニル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
485	フェニル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
486	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
487	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
488	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-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
489	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
490	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
491	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

10

20

30

【 0 3 7 6 】

【表 10 - 2】

492	チオフエン-2-イル	5-(3-メトキシベンジール)オキサゾール-2-イル
493	チオフエン-2-イル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
494	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
495	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
496	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
497	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
498	チオフエン-2-イル	5-(3-メトキシベンジール)チアゾール-2-イル
499	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
500	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
501	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
502	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
503	シクロプロピル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
504	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
505	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
506	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
507	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジール)オキサゾール-2-イル
508	シクロプロピル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
509	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
510	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
511	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
512	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
513	シクロプロピル	5-(3-メトキシベンジール)チアゾール-2-イル
514	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
515	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

R¹ に対する置換または非置換のチアゾール-4-イル単位を含むカテゴリ V の第 2 態様による化合物は、スキーム X I I I、X I V、および X V で概説される、ならびに下記実施例 13、14、および 15 で記述される手順により製造することができる。

【0377】

スキーム X I I I

【0378】

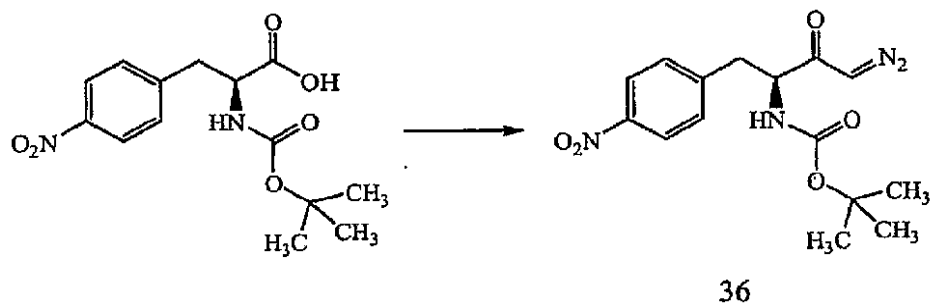
10

20

30

40

【化 1 7 6】

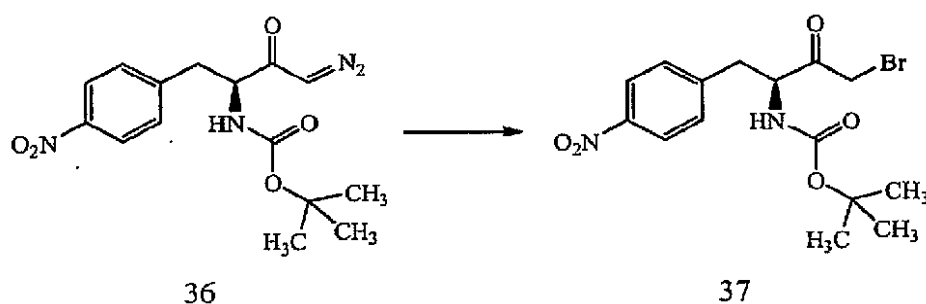


10

試薬と条件：(a) (i) (イソ - ブチル) OCOCl、Et₃N、THF；0、20
分間 (ii) CH₂N₂；0 から室温、3 時間

【0 3 7 9】

【化 1 7 7】

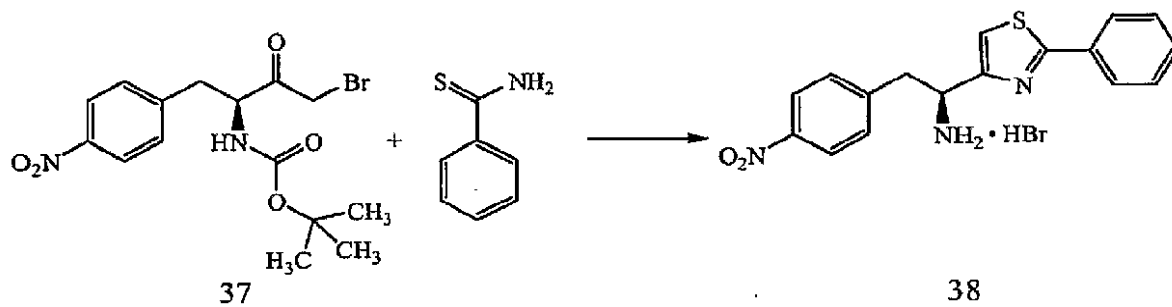


20

試薬と条件：(b) 48% HBr、THF；0、1.5 時間

【0 3 8 0】

【化 1 7 8】

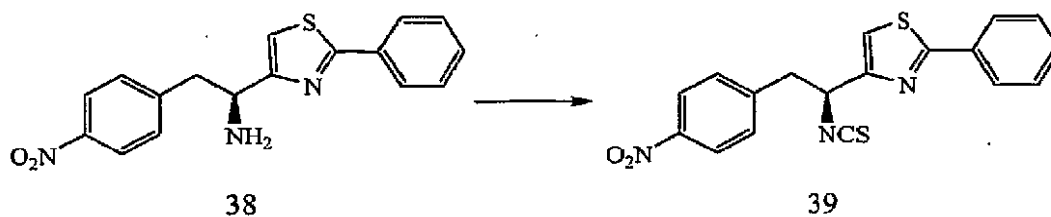


30

試薬と条件：(c) CH₃CN；還流、2 時間

【0 3 8 1】

【化 1 7 9】

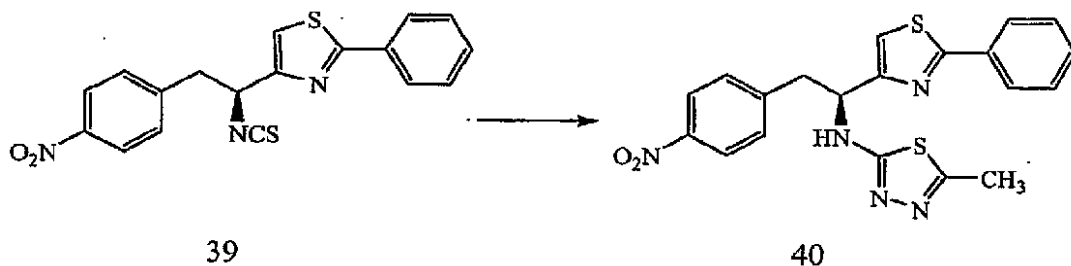


40

試薬と条件：(d) チオホスゲン、CaCO₃、CCl₄、H₂O；室温、18 時間

【0 3 8 2】

【化180】

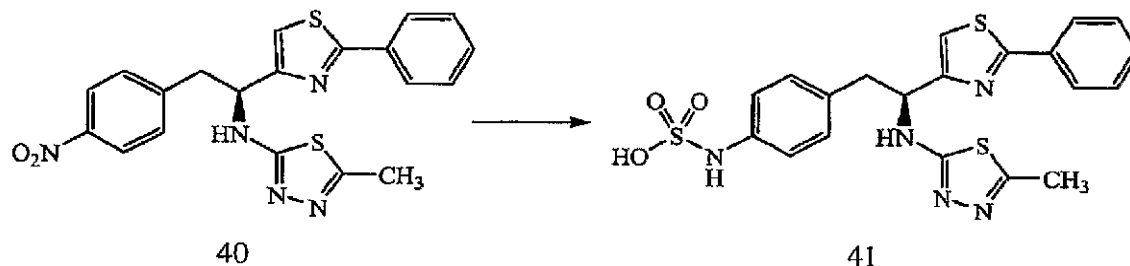


試薬と条件：(e)(i) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 EtOH ；還流、2時間 (ii) POCl_3 、室温、18時間；50、2時間

10

【0383】

【化181】



20

試薬と条件：(f)(i) H_2 ：Pd/C、 MeOH ；(ii) SO_3 -ピリジン、 NH_4OH 。

【0384】

実施例13

(S)-4-(2-(2-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-1-phenyl-1H-thiazol-5-yl)amino)-2-(2-phenylthiazol-4-yl)ethyl)phenylsulfamic acid (41)

[3-azido-1-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-propyl]-carbamate tert-butyl ester (36) の製造：

30

THF (20 mL) 中、2-(S)-tert-butyl carbonyl amino-3-(4-nitrophenyl)-propionate (1.20 g, 4.0 mmol) の0 の溶液に、トリエチルアミン (0.61 mL, 4.4 mmol)、続いてクロロギ酸イソブチル (0.57 mL, 4.4 mmol) を滴下して加える。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 (~16 mmol) のエーテル溶液で0 において処理する。反応混合物を3時間、室温で攪拌して、濃縮する。残渣を EtOAc に溶解し、水と塩水で順次、洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカ (ヘキサン/ EtOAc 2:1) で精製して所望の生成物 1.1 g (82% 収率) をわずかに黄色の固体として得る。

【0385】

40

【化182】

$^1\text{H NMR}$ (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).

[3-bromo-1-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-propyl]-carbamate tert-butyl ester (37) の製造：

THF (5 mL) 中、[3-azido-1-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-propyl]-carbamate tert-butyl ester、36、(0.350 g, 1.04 mmol) の0 の溶液に、48% HBr 水溶液 (0.14 mL, 1.25 mmol) を滴下

50

して加える。反応混合物を 0 で 1.5 時間攪拌して、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 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧濃縮して所望の生成物 0.400 g を得て、これは更に精製することなく次のステップにおいて使用される。

【0386】

【化183】

^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).

10

(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 (38) の製造:

CH_3CN (5 mL) 中、[3 - プロモ - 1 - (4 - ニトロ - ベンジル) - 2 - オキシ - プロピル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル、37、(1.62 g、4.17 mmol) とベンゾチオアミド (0.630 g、4.59 mmol) の混合物を 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) をその溶液に加えて、生成する沈殿物を濾過して集める。固体を減圧乾燥して所望の生成物 1.059 g (63%) を得る。ESI + MS 326 ($M + 1$)。

【0387】

(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 (39) の製造:

20

(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、38、(2.03 g、5 mmol) と 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) を加える。反応は、室温で 18 時間、攪拌し、次いで CH_2Cl_2 と水で希釈する。分液し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧乾燥して残渣を得て、これをシリカ (CH_2Cl_2) で精製して所望の生成物 (1.71 g (93% 収率)) を得る。ESI + MS 368 ($M + 1$)。

【0388】

(S) - 5 - メチル - N - [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] - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (40) の製造:

30

EtOH (5 mL) 中、(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、39、(332 mg、0.876 mmol) と酢酸ヒドラジド (65 mg、0.876 mmol) の溶液を 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、生成する溶液を室温で 18 時間攪拌し、その後、溶液を 50 で 2 時間加熱する。溶媒を減圧除去し、残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、得られる溶液を pH が約 8 を維持するまで 1 N 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、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して所望の生成物 0.345 g (93% 収率) を黄色の固体として得る。

40

【0389】

【化184】

^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 ($M + 1$).

(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 (41) の製造:

(S) - 5 - メチル - N - [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] - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン、40、(0.4

50

0.4 g、0.954 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解する。Pd/C (50 mg、10% w/w) を加え、混合物を反応が終了したと判断されるまで、水素雰囲気下で攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床を通して濾過し、溶媒を減圧除去する。粗製の生成物を ピリジン (4 mL) に溶解し、SO₃-ピリジン (0.304 g、1.91 mmol) で処理する。反応は室温で 5 分間攪拌して行い、その後 7% NH₄OH (50 mL) 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相分取 HPLC により精製して所望の生成物 0.052 g (11% 収率) をアンモニウム塩として得る。

【0390】

【化185】

¹H

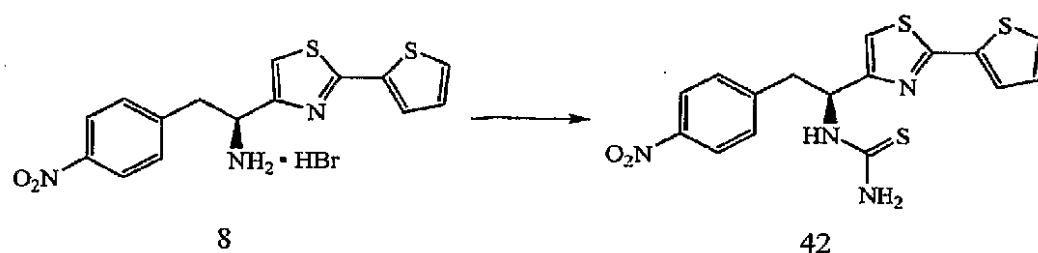
10

(CD₃OD): 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-MS 472 (M-1).

スキーム XIV

【0391】

【化186】

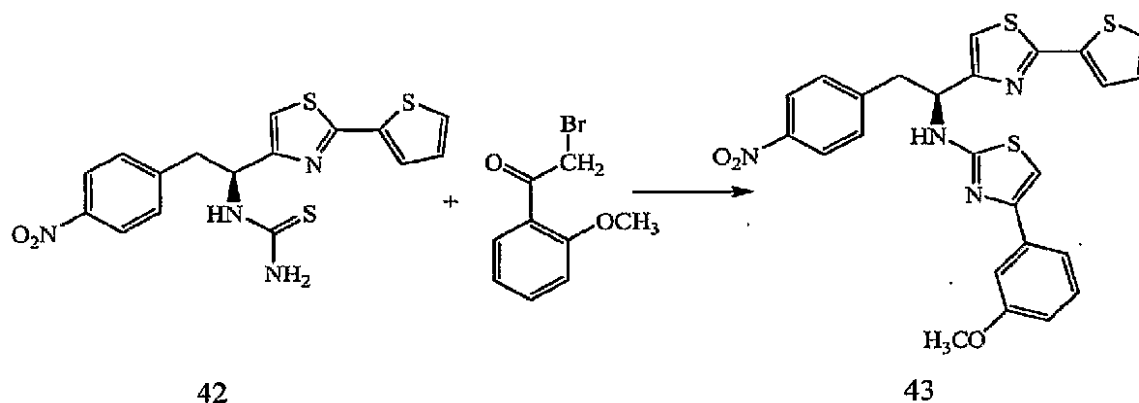


20

試薬と条件: (a) チオホスゲン、CaCO₃、CCl₄/H₂O; 室温、18時間

【0392】

【化187】



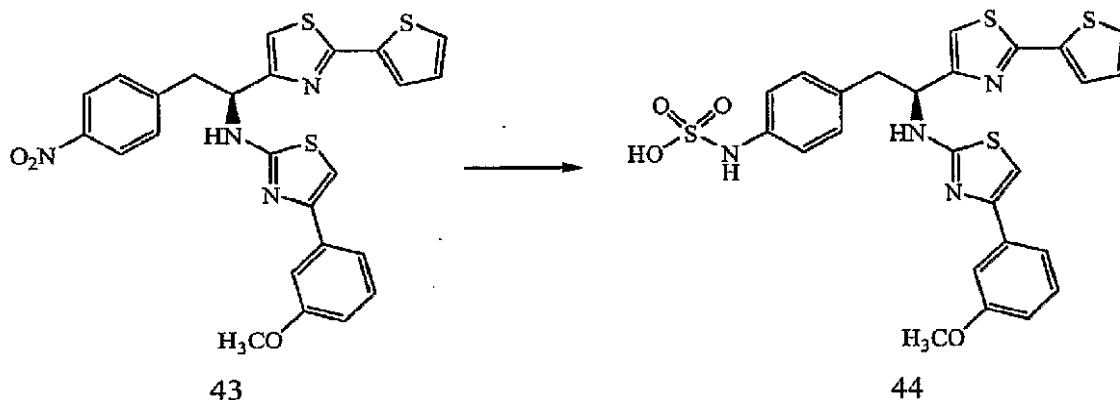
30

試薬と条件: (b) CH₃CN、還流、5時間

【0393】

40

【化 188】



10

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

【0394】

実施例 14

(S) - [4 - (2 - { [4 - (3 - 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 (44)

(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 (42) の製造：

20

(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) エタナミン臭化水素酸塩、8、(1.23 g、2.98 mmol) と $CaCO_3$ (0.597 g、5.96 mmol) の CCl_4 / 水 (10 mL / 5 mL) 溶液に、チオホスゲン (0.412 g、3.58 mmol) を加える。反応を室温で18時間、攪拌して行い、それから CH_2Cl_2 と水で希釈する。分液し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧濃縮して残渣を得て、これをアンモニア (1, 4 - ジオキサン中 0.5 M、29.4 mL、14.7 mmol) で処理し、シリカで精製して所望の生成物 0.490 g を赤褐色の固体として得る。ESI + MS 399 (M + 1)。

30

【0395】

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 (43) の製造：

(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、42、(265 mg、0.679 mmol) をプロモ - 2' - メトキシアセトフェノン (171 mg、0.746 mmol) で処理して生成物 0.221 g を黄色の固体として得る。ESI + MS 521 (M + 1)。

【0396】

(S) - [4 - (2 - { [4 - (3 - 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 (44) の製造：

40

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、43、(0.229 g) を 12 mL の MeOH に溶解する。Pd / C (10 % w / w) の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で18時間攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床に通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物を 6 mL のピリジンに溶解し、 SO_3 - ピリジン (140 mg) で処理する。反応は室温で5分間攪拌して行い、その後 7 % NH_4OH (10 mL) 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物 0.033 g をアンモニ

50

ウム塩として得る。

【 0 3 9 7 】

【 化 1 8 9 】

^1H (CD_3OD): 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).

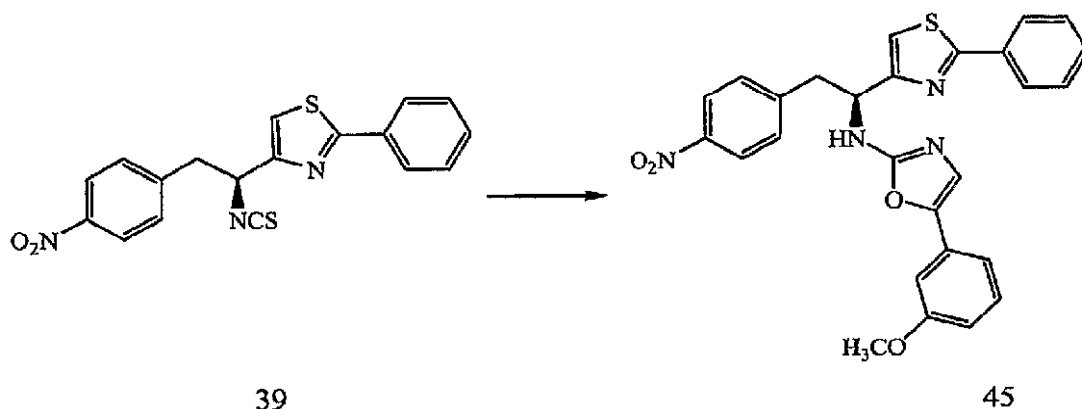
R^1 に対する置換または非置換のオキサゾール - 2 - イル単位を含むカテゴリ V の第 2 態様による化合物は、スキーム X V で概説される、および下記実施例 15 で記述される手順により製造することができる。中間体 39 は、スキーム X I I I と実施例 13 に従い製造することができる。

【 0 3 9 8 】

スキーム X V

【 0 3 9 9 】

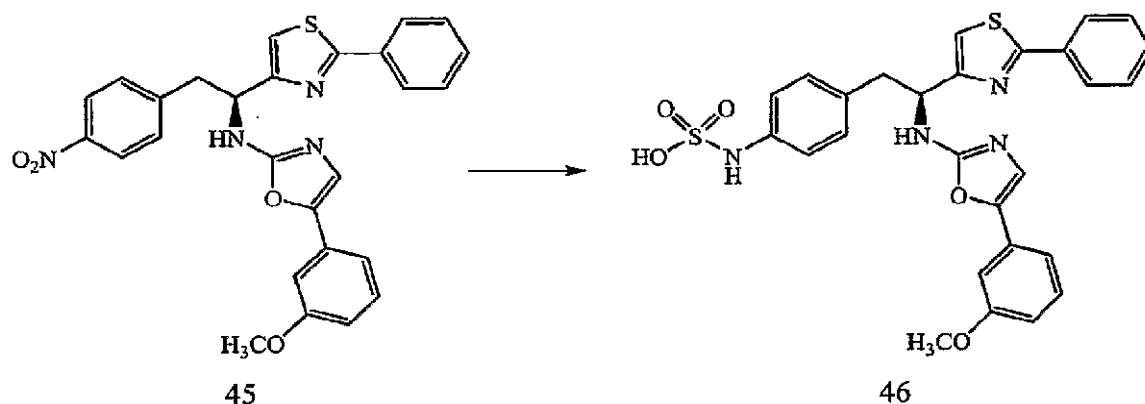
【 化 1 9 0 】



試薬と条件：(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、20 分間

【 0 4 0 0 】

【 化 1 9 1 】



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

【 0 4 0 1 】

実施例 15

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 (46) [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 (45) の製造：

ジオキサン（6 mL）中、（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、39、（300 mg、0.81 mmol）、1-アジド-1-（3-メトキシフェニル）エタノン（382 mg、2.0 mmol）およびPPH₃（0.8 g、ポリマー結合体、~3 mmol/g）の混合物を90℃で20分間加熱する。反応溶液を室温に冷却し、溶媒を減圧除去し、生成する残渣をシリカで精製して所望の生成物300 mg（74%収率）を黄色の固体として得る。

【 0 4 0 2 】

【化 1 9 2】

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 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, 4H), 6.75-6.78 (m, 1H), 5.26 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.42-3.45 (m, 2H).

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 (4 6)
の製造 :

[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、 45、 (300 mg、 0.60 mmol) を MeOH (15 mL) に溶解する。 Pd / C (10 % w / w) の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で 18 時間、攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床に通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン (10 mL) に溶解し、SO₃ - ピリジン (190 mg、 1.2 mmol) で処理する。反応は室温で 5 分間攪拌して行い、その後 7 % NH₄OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物 0.042 g をアンモニウム塩として得る。

【 0 4 0 3 】

【化 1 9 3】

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) 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).

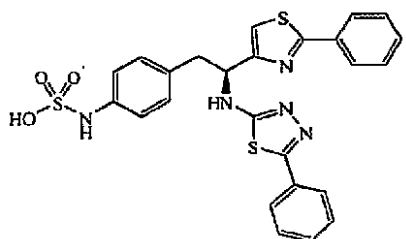
さらに本開示のカテゴリVを包含する化合物の製造に関して、例示されていない単位を有するR¹単位を含む本開示の化合物は、上記に記述される手順を修正することによって製造することができる。例えば、置換または非置換の[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル単位を含むカテゴリVの化合物は、sによって製造することができる。

【 0 4 0 4 】

以下は、本開示のカテゴリ V の第 2 態様の非限定的な例である。

【 0 4 0 5 】

【化 1 9 4】

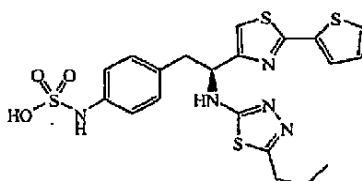


(S) - 4 - (2 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ)
- 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル) - フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 0 6 】

【化 1 9 5】

^1H (CD_3OD): 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).



10

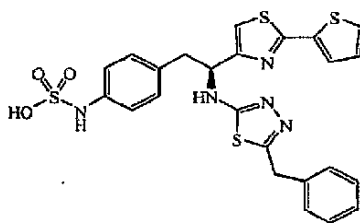
4 - ((S) - 2 - (5 - プロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 0 7 】

【化 1 9 6】

^1H (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).

20



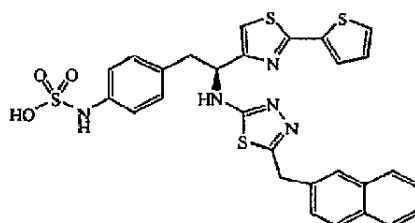
4 - ((S) - 2 - (5 - ベンジル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 0 8 】

【化 1 9 7】

^1H (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).

30



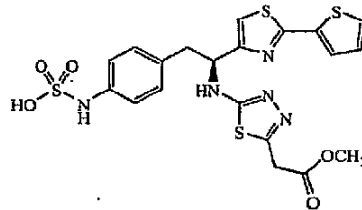
40

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 :

【 0 4 0 9 】

【化 1 9 8】

^1H (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).



10

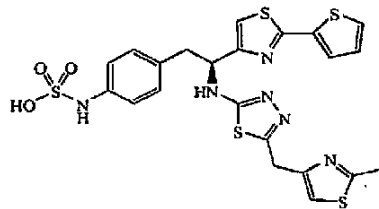
4 - ((S) - 2 - (5 - ((メトキシカルボニル) メチル) - 1 , 3 , 4 - チアジ
ゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル
) エチル) フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 1 0 】

【化 1 9 9】

^1H (CD_3OD): 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).

20



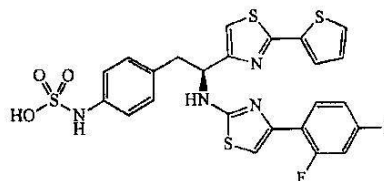
4 - ((S) - 2 - (5 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 , 3 ,
4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) エチル) フェニルスルファミン酸 :

30

【 0 4 1 1 】

【化 2 0 0】

^1H (CD_3OD): 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).



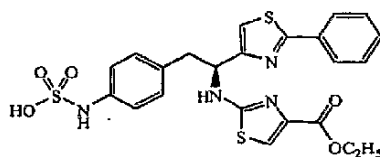
40

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 :

【 0 4 1 2 】

【化 2 0 1】

^1H (CD_3OD): 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, 1H, $J=7.0$ Hz), 3.36-3.17 (m, 2H).

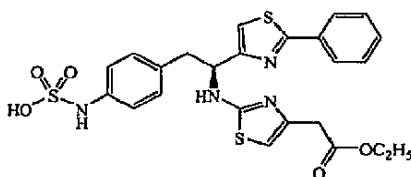


(S) - 4 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : 10

【 0 4 1 3 】

【化 2 0 2】

^1H (CD_3OD): 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).

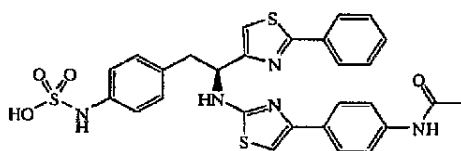


(S) - 4 - { 2 - [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : 20

【 0 4 1 4 】

【化 2 0 3】

^1H (CD_3OD): 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).

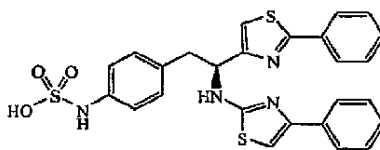


(S) - 4 - { 2 - [4 - (4 - アセトアミドフェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 : 40

【 0 4 1 5 】

【化 2 0 4】

^1H (CD_3OD): 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), 3.51-3.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).



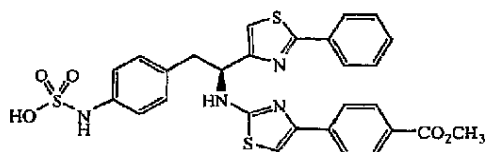
10

(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 :

【 0 4 1 6 】

【化 2 0 5】

^1H (CD_3OD): δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.75-7.72 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.12 (s, 4H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.40-3.27 (m, 2H).



20

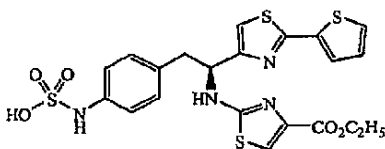
(S) - 4 - { 2 - [4 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 1 7 】

【化 2 0 6】

^1H (CD_3OD): δ 8.04-8.00 (m, 4H), 7.92-7.89 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.05 (s, 1H), 5.28 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.93 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 2H).

30



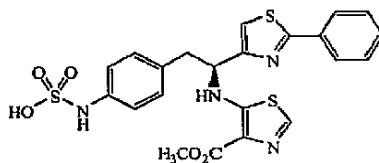
4 - { (S) - 2 - [4 - (エトキシカルボニル) チアゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - [2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニルスルファミン酸 :

40

【 0 4 1 8 】

【化 2 0 7】

^1H (CD₃OD): δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.89 (s, 4H), 5.02 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.16-4.09 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.14-2.94 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).



10

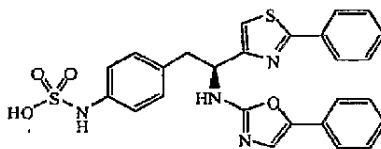
(S) - 4 - [2 - (4 - (メトキシカルボニル) チアゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル] フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 1 9 】

【化 2 0 8】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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), 3.88 (s, 3H), 3.28-3.42 (m, 2H).

20



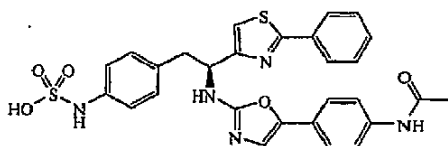
(S) - 4 - [2 - (5 - フェニルオキサゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル] - フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 2 0 】

【化 2 0 9】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.94-7.96 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 5H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.19 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.12 (s, 4H), 7.05 (s, 1H), 5.15 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J=14.1$ および8.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=14.1$ および8.4 Hz, 1H).

30



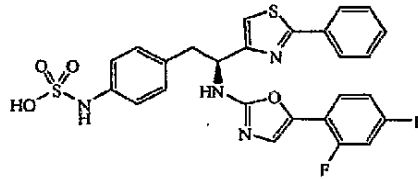
(S) - 4 - { 2 - [5 - (4 - アセトアミドフェニル) オキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) エチル } フェニルスルファミン酸 :

【 0 4 2 1 】

40

【化 2 1 0】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.92-7.94 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.13-3.38 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).



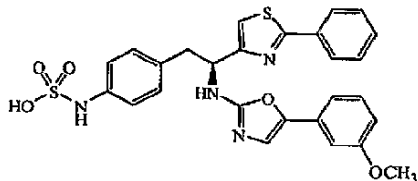
10

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 :
【 0 4 2 2 】

【化 2 1 1】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).

20

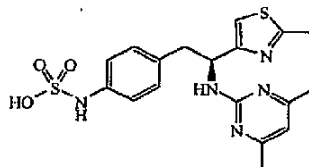


4 - { (S) - 2 - [5 - (3 - メトキシフェニル) オキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - [(2 - チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル] エチル } フェニルスルファミン酸 :
【 0 4 2 3 】

30

【化 2 1 2】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 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).

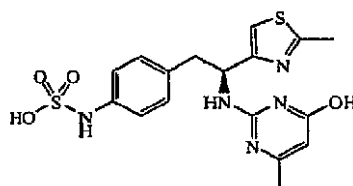


40

(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 :
【 0 4 2 4 】

【化 2 1 3】

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.00–7.10 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.04–3.22 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).



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 :

【 0 4 2 5 】

【化 2 1 4】

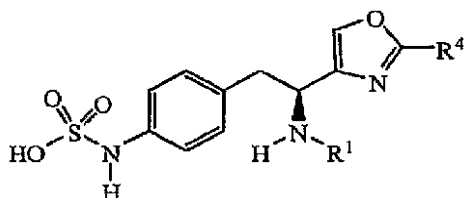
^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.44 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.97–7.10 (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 5.40–5.49 (m, 1H), 3.10–3.22 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

本開示のカテゴリ V I の第 1 態様は、式 :

20

【 0 4 2 6 】

【化 2 1 5】



(式中、 R^1 はヘテロアリールであり、 R^4 は下記の表 X I でここにさらに記述される) を有する化合物に関する。

30

【 0 4 2 7 】

【表 1 1 - 1】

表 XI

No.	R^4	R^1
516	フェニル	4-(メチルカルボニル)チアゾール-5-イル
517	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
518	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
519	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル
520	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
521	フェニル	5-[4-(メチルカルボニル)フェニル]オキサゾール-2-イル
522	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)オキサゾール-2-イル

40

【 0 4 2 8 】

【表 1 1 - 2】

523	フェニル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
524	フェニル	5-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
525	フェニル	5-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
526	フェニル	5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
527	フェニル	5-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル
528	フェニル	5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル
529	フェニル	4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル
530	フェニル	4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
531	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
532	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
533	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-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
534	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
535	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
536	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
537	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
538	チオフエン-2-イル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
539	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
540	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
541	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
542	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
543	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
544	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
545	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
546	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
547	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
548	シクロプロピル	5-[1-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-H-イントール-3-イル]オキサゾール-2-イル
549	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
550	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
551	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
552	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

【 0 4 2 9 】

【表 1 1 - 3】

553	シクロプロピル	5-(4-フェニル)オキサゾール-2-イル
554	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
555	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
556	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
557	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
558	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
559	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
560	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

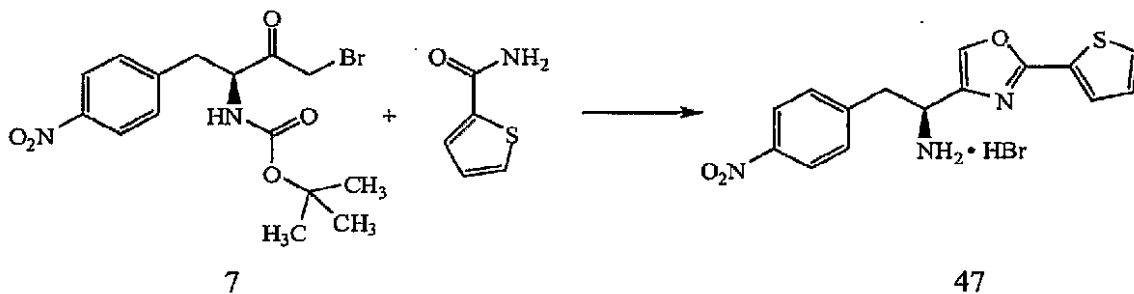
カテゴリ V I の第 1 態様による化合物は、スキーム X V I で概説される、および下記実施例 16 でここに記述される手順によって製造することができる。

【0430】

スキーム X V I

【0431】

【化 2 1 6】

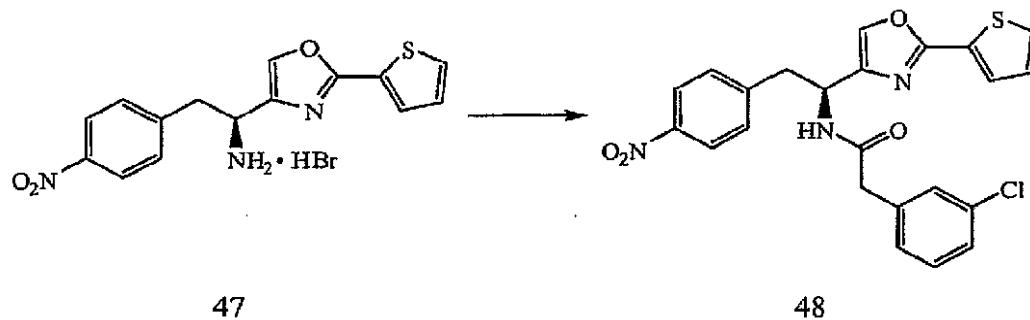


20

試薬と条件：(a) CH_3CN ；還流 2 時間

【0432】

【化 2 1 7】



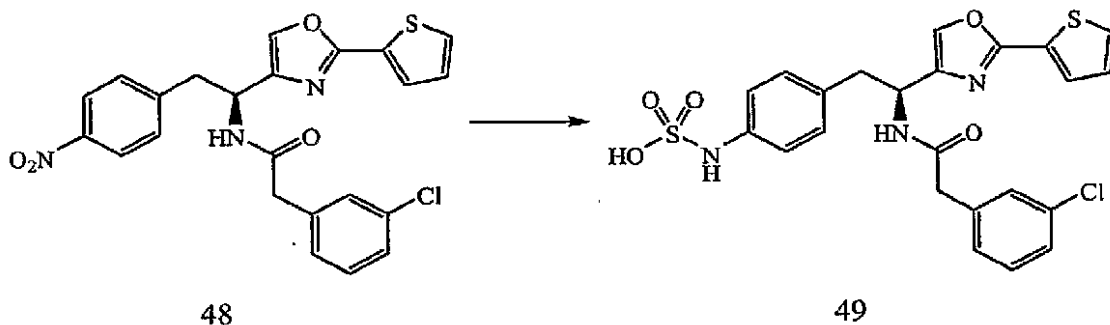
30

試薬と条件：(b) (3-Cl) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ 、EDCI、HOBT、DIPEA、DMF；室温、18 時間

40

【0433】

【化 2 1 8】



10

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

【0434】

実施例16

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 (49)
(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] エタナミン臭化水素酸塩 (47) の製造：

CH_3CN (500 mL) 中、(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 - イルカルバマート、7、(38.7 g、100 mmol) とチオフェン - 2 - カルボキサミド (14 g、110 mmol) (Alfa Aesar から入手可能) の混合物を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) をその溶液に加える。生成する沈殿物を濾過して収集する。固体を減圧乾燥して所望の生成物を得るが、これは精製することなく次の工程に使用することができる。

20

【0435】

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 (48) の製造：

(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] エタナミンの HBr 塩、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、10 mmol)、次いでトリエチルアミン (4.2 mL、30 mmol) を加える。混合物を 0 で 30 分間、次いで一晩中室温で攪拌する。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 1 N の HCl 水溶液、5% $NaHCO_3$ 水溶液、水および塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧除去して所望の生成物を得るが、これは更に精製することなく使用される。

30

【0436】

- ((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 (49) の製造：

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、48、(3 g) を MeOH (4 mL) に溶解する。Pd / C (10% w / w) の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で 18 時間、攪拌する。反応混合物を CELITE (登録商標) 床に通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン (12 mL) に溶解し、 SO_3 - ピリジン (0.157 g) で処理する。反応は室温で 5 分間攪拌して行い、その後 7% NH_4OH 溶液を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマ

40

50

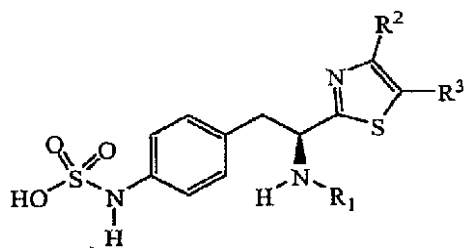
トグラフィにより精製して所望の生成物をアンモニウム塩として得る。

【 0 4 3 7 】

本開示のカテゴリ V I の第 2 態様は、式：

【 0 4 3 8 】

【 化 2 1 9 】



10

(式中、R¹ はアリールであり、R² および R³ は下記の表 X I I でここにさらに記述される) を有する化合物に関する。

【 0 4 3 9 】

【表 1 2】

表 XII

No.	R ²	R ³	R ¹
561	メチル	水素	フェニル
562	メチル	水素	ベンジル
563	メチル	水素	2-フルオロフェニル
564	メチル	水素	3-フルオロフェニル
565	メチル	水素	4-フルオロフェニル
566	メチル	水素	2-クロロフェニル
567	メチル	水素	3-クロロフェニル
568	メチル	水素	4-クロロフェニル
569	エチル	水素	フェニル
570	エチル	水素	ベンジル
571	エチル	水素	2-フルオロフェニル
572	エチル	水素	3-フルオロフェニル
573	エチル	水素	4-フルオロフェニル
574	エチル	水素	2-クロロフェニル
575	エチル	水素	3-クロロフェニル
576	エチル	水素	4-クロロフェニル
577	チエン-2-イル	水素	フェニル
578	チエン-2-イル	水素	ベンジル
579	チエン-2-イル	水素	2-フルオロフェニル
580	チエン-2-イル	水素	3-フルオロフェニル
581	チエン-2-イル	水素	4-フルオロフェニル
582	チエン-2-イル	水素	2-クロロフェニル
583	チエン-2-イル	水素	3-クロロフェニル
584	チエン-2-イル	水素	4-クロロフェニル

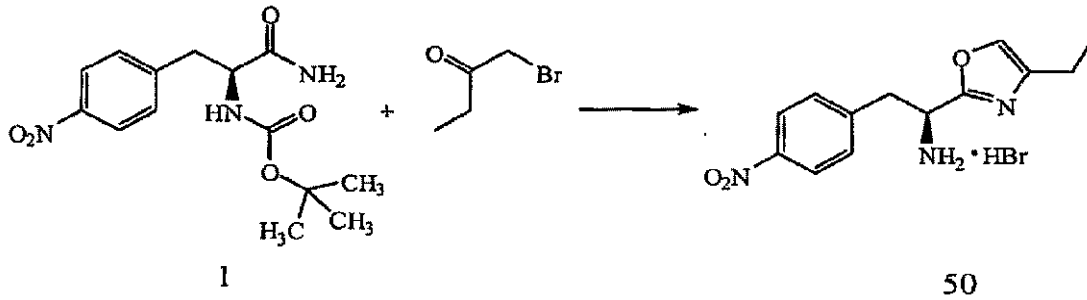
カテゴリ V I の第 2 態様による化合物は、スキーム X V I I で概説される、および下記実施例 17 でここに記述される手順によって製造することができる。

【 0 4 4 0 】

スキーム X V I I

【 0 4 4 1 】

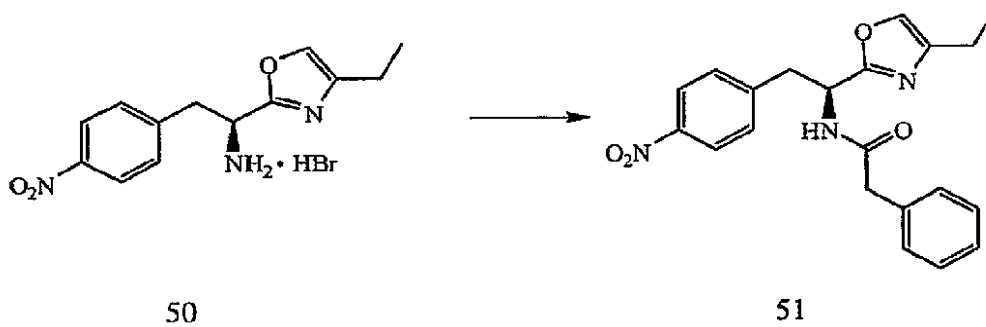
【化 2 2 0】



試薬と条件：(a) CH_3CN ；還流、2時間

【0 4 4 2】

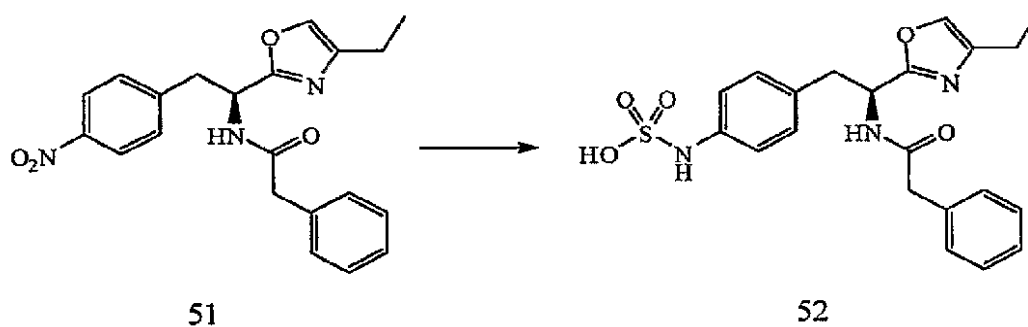
【化 2 2 1】



試薬と条件：(b) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ 、EDCI、HOBt、DIPEA、DMF；室温、18時間

【0 4 4 3】

【化 2 2 2】



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

【0 4 4 4】

実施例 17

{ 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 (5 2)

(S) - 1 - (4 - エチルオキサゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) エタナミン (5 0) の製造：

CH_3CN (5 0 0 mL) 中、[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、(1 0 g、3 2 . 3 mmol) と 1 - ブロモ - 2 - ブタノン (9 0 %、4 . 1 mL、3 6 mmol) の混合物を 1 8 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その溶液に加え、生成する沈殿物を濾取し、更に精製することなく使用される。

【0 4 4 5】

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

10

20

30

40

50

ル] - 2 - フェニル - アセトアミド (5 1) の製造 :

(S) - 1 - (4 - エチルオキサゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) エタナミン、5 0、(2 . 9 g、1 1 m m o l) フェニル酢酸 (1 . 9 0 g、1 4 m m o l)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) (0 . 9 4 g、7 . 0 m m o l) の D M F (1 0 0 m L) 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 (E D C I) (2 . 6 8 g、1 4 m m o l)、次いでトリエチルアミン (6 . 0 m L、4 2 m m o l) を加える。混合物を 0 で 3 0 分間、次いで一晩中室温で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出する。合わせた有機相を 1 N の H C l 水溶液、5 % N a H C O ₃ 水溶液、水および塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥する。溶媒を減圧除去して所望の生成物を得るが、これは更に精製することなく使用される。

10

【 0 4 4 6 】

{ 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 (5 2) の製造 :

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、5 1、(0 . 2 6 0 g) を M e O H (4 m L) に溶解する。P d / C (1 0 % w / w) の触媒量を加え、混合物を水素雰囲気下で 1 8 時間、攪拌する。反応混合物を C E L I T E (登録商標) 床に通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製の生成物をピリジン (1 2 m L) に溶解し、S O ₃ - ピリジン (0 . 1 7 7 g、1 . 2 3) で処理する。反応は室温で 5 分間攪拌して行い、その後 7 % N H ₄ O H 溶液 (1 0 m L) を加える。次いで、混合物を濃縮し、生成する残渣を逆相クロマトグラフィにより精製して所望の生成物をアンモニウム塩として得る。

20

【 0 4 4 7 】

H P T P - の制御は、アンジオポエチン受容体型チロシンキナーゼ T i e - 2 を調整する方法を提供し、それにより血管新生に関連した疾患の状態を仲介するか、影響を及ぼすか、さもなければ制御し、そこでは血管新生が人体によって不適切に制御される。そうであるから、本開示はとりわけいくつかの満たされていない医療ニーズについて記述する ;

1) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ (H P T P -) 阻害剤として有効な組成物を提供すること ; およびそれにより血管新生が増加している障害での血管新生を制御するための方法を提供すること ;

30

2) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ (H P T P -) 阻害剤として有効な組成物を提供すること ; およびそれによって、障害での血管新生を制御するための方法を提供すること ; および

3) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ (H P T P -) 阻害剤として有効な組成物を提供すること ; およびそれによって、血管新生が減少している障害での血管新生を制御するための方法を提供すること。

【 0 4 4 8 】

本開示の目的のために、用語「制御する」は、いろいろな手段で上方制御もしくは下方制御する、固定する、秩序もしくは均質性をもたらす、支配する、または管理することを含むものとして定義されるが、これらに限定されるものではない。1 態様では、抗体は、「血管新生増加障害」または「血管新生減少障害」を処置する方法で使用方法が可能である。本明細書で使用されるように、「血管新生増加障害」は、疾病、障害、および / または状態の生物学的徴候における ; 障害に至る生物学的カスケードにおける ; または疾病の徴候としての不要な、または増加した血管新生に関わるものである。同様に、「血管新生減少障害」は、生物学的徴候において、望まれるまたは減少した血管新生に関わるものである。血管新生増加 / 減少障害における血管新生とのこの「関係」は、以下のものを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 4 4 9 】

1 . 血管新生のレベルが遺伝的に増加または減少しているかどうかに関係なく、感染、

50

自己免疫、外傷、生体力学的原因、ライフスタイル、またはなんらかの他の原因による障害または生物学的徴候の「原因」としての血管新生。

【 0 4 5 0 】

2. 疾病または障害の観察可能な徴候の一部としての血管新生。つまり、疾病または障害は、増加または減少した血管新生により予測できる。臨床見地から、血管新生は疾病を示す；しかし、血管新生は、疾病または障害の「顕著な特徴」である必要はない。

【 0 4 5 1 】

3. 血管新生は、疾病または障害に帰着する生化学的または細胞内カスケードの一部である。この点で、血管新生の制御は、カスケードを妨害し、疾病を抑制するかもしれない。本開示によって治療され得る血管新生制御障害の非限定的な例は、ここで以下に記述される。

【 0 4 5 2 】

製剤

本開示は、また、本明細書で開示される1つ以上のヒトのプロテインチロシンホスファターゼ（HPTP-）阻害剤を含む組成物または製剤にも関する。一般に、開示された組成物は、以下のものを含む：

- a) ヒトのプロテインチロシンホスファターゼ（HPTP-）阻害剤として有効である本開示による1つ以上のフェニルスルファミン酸またはその塩類の有効量；および
- b) 1つ以上の賦形剤。

【 0 4 5 3 】

本開示の目的のために、用語「賦形剤」および「担体」は、本開示の記載を通して互換的に使用され、前記の用語は、「安全かつ有効な医薬組成物の製剤化を実施する際に使用される成分」としてここに定義される。

【 0 4 5 4 】

賦形剤は、主に安全で、安定して、機能的な医薬を送達する際に役立つように使用され、送達のための全ピヒクルの一部としてのみならず、有効成分の受容者による有効な吸収を達成するための手段として使用されることを、処方者は理解するであろう。賦形剤は、不活性増量剤と同じくらい単純で直接的な役割を満たすかもしれないし、あるいは、本明細書で使用される賦形剤は、胃への安全に成分の送達を保証するためのpH安定化システムまたはコーティングの一部となるかもしれない。処方者は、本開示の化合物が経口生物学的利用能を改善しただけでなく、細胞内効力、薬物動態学的特性を向上させたという事実を利用することもできる。

【 0 4 5 5 】

開示された組成物の非限定的な例は、以下のものを含む：

- a) 本開示による1つ以上のフェニルスルファミン酸またはその塩の約0.001mgから約1000mg；および
- b) 1つ以上の賦形剤。

【 0 4 5 6 】

開示された組成物の別の例は、以下のものを含む：

- a) 本開示による1つ以上のフェニルスルファミン酸またはその塩の約0.01mgから約100mg；および
- b) 1つ以上の賦形剤。

【 0 4 5 7 】

開示された組成物のさらなる例は、以下のものを含む：

- a) 本開示による1つ以上のフェニルスルファミン酸またはその塩の約0.1mgから約10mg；および
- b) 1つ以上の賦形剤。

【 0 4 5 8 】

本明細書で使用される用語「有効量」は、「服用量で、および所望のまたは治療結果を達成するのに必要な期間の間、有効である1つ以上のフェニルスルファミン酸の量」を意

10

20

30

40

50

味する。有効量は、当該分野で公知の要因（例えば治療される、疾病の状態、年齢、性別、およびヒトまたは動物の体重）により変わり得る。特定の投薬方法は、本明細書の実施例に記述されるけれども、最適な治療応答を提供するために変更されるかもしれないことを当業者は認識するであろう。したがって、正確な「有効量」を特定することはできない。例えば、いくつかの分割された用量が、毎日投与されるかもしれないし、あるいは、治療状況の緊急性によって示されるように、用量が比例して減らされるかもしれない。さらに、本開示の組成物は、治療的な量を達成するのに必要なだけしばしば投与することができる。

【0459】

使用の方法

本開示は、開示化合物の1つ以上をヒトに投与することから成るヒトでの血管新生を制御する方法に関する。

【0460】

開示された方法の1つの例は、被験者における血管新生を処置するための方法を含み、そこでは血管新生制御障害が血管新生増加障害であり、前記障害は、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、癌、鎌状赤血球貧血、類肉腫、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎/硝子体炎、マイコバクテリア感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、ペーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近視、視窩、シュタルガルト病、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシソプラズマ症、外傷およびレーザー後の合併症、ルペオーシス関連疾患、および増殖性硝子体網膜症から選択される。

【0461】

開示された方法の別の例は、被験者での血管新生制御障害を処置する方法を含み、そこでは血管新生制御障害は、血管新生増加障害であり、前記障害は、クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、乾癬、類肉腫症、関節リウマチ、血管腫、オスラー・ウェーバー・ランデュ（Osler-Weber-Rendu）病、または遺伝性出血性毛細血管拡張症、固形腫瘍もしくは血液媒介性腫瘍、および後天性免疫不全症候群から選択される。

【0462】

開示された方法の更なる例は、被験者での血管新生制御障害を処置する方法を含み、そこでは血管新生制御障害は、血管新生減少障害であり、骨格筋および心筋虚血、脳卒中、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、冠状動脈疾患から選択される。

【0463】

開示された方法のさらに他の例は、虚血組織の血管化の方法を含む。本明細書で使用される場合、「虚血組織」とは、十分な血流が欠乏している組織を意味する。虚血組織の例は、以下のものに限定されないが、心筋梗塞や脳梗塞、腸間膜もしくは手足の虚血、または脈管閉塞もしくは狭窄の結果に起因する十分な血液供給が欠如している組織を含む。ある例では、酸素を含む血液の供給の中断は、血管閉塞に起因することがある。そのような血管閉塞は、動脈硬化、外傷、外科的手術、疾患および/または他の病因に起因する可能性がある。また、本開示の処置方法の範囲内に含まれるものとして、骨格筋虚血や心筋虚血、脳卒中、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、冠状動脈疾患の処置である。

【0464】

開示された方法のなお更なる例は、組織を修復する方法を含む。本明細書で使用される場合、「組織を修復する」とは、組織の修復、再生、増殖、および/または維持を促進することを意味し、これは傷の修復または組織工学を含むが、これらに限定されない。当業者は、新しい血管新生が組織修復のために必要であることを認識している。次に、組織は、外傷または関節炎、骨粗鬆症や他の骨格の障害を含む状態、および火傷によって障害を受けるが、これらに限定されない。また、組織は、外科的手術、照射、裂傷、有毒な化学薬品、ウイルス感染もしくは細菌性感染、または火傷による障害により損傷を受けること

10

20

30

40

50

がある。修復に必要な組織は、また、非治癒性の傷を含む。非治癒性の傷の例は、糖尿病の病理に起因する非治癒性の皮膚潰瘍；またはすぐに治癒しない骨折を含む。

【 0 4 6 5 】

開示された化合物は、また、組織再生誘導法（G T R）の手順に関連して組織修復を実施する際に使用するのに適している。そのような手順は、侵襲性外科手術後の傷の治癒を促進するために当業者により現在使われている。

【 0 4 6 6 】

開示された方法のなお更なる例は、組織工学のプロセスの過程で増強された組織増殖によって特徴づけられる組織修復を促進する方法を含む。本明細書で使用される場合、「組織工学」は、身体組織および器官の強化または置換のために、合成または天然材料と組み合わせ、生物学的補綴装置の創作、設計、および製作と定義される。このように、本方法は、病気にかかった組織の修復または置換において、後の移植のために体外でヒトの組織の設計および増殖を強化するために使用されてもよい。例えば、抗体は火傷の処置における治療として使用される皮膚移植片置換物の増殖を促進することに役立つことができる。

10

【 0 4 6 7 】

開示された方法の組織工学の例の他の例は、再生を必要とする部位に移植された場合に、機能的なヒトの組織再生を誘導する細胞含有装置または無細胞系装置を含む。本明細書で議論されたように、バイオマテリアルを利用した組織再生誘導法は、例えば、歯周病での骨再生を促進するのに用いることができる。このように、抗体は、再構成組織の増殖を促進して傷の部位またはそのような修復が必要な他の組織での3次元構造の集積に用いることが可能である。

20

【 0 4 6 8 】

開示された方法、本明細書に開示された化合物の組織工学例のさらに他の例は、罹患した内部組織の機能に代わるように設計されたヒトの組織を含む外部装置または内部装置に含めることができる。このアプローチは、細胞を体から分離して、構造マトリックスと一緒に置き、新しいシステムを体内に移植するか、またはそのシステムを体外で使用することを含む。例えば、抗体は細胞株血管移植片に含まれて移植片に含まれる細胞の増殖を促進する。開示方法は、軟骨や骨、中枢神経系組織、筋肉、肝臓、および膵島（インシュリン産生）細胞などの産物における組織修復、再生および工学を増強するのに使用され得ることが想定される。

30

【 0 4 6 9 】

本開示は、また、皮膚移植片置換物の増殖を促進するための薬剤の製造において、開示されたフェニルスルファミン酸の使用にも関する。

【 0 4 7 0 】

本開示は、また、組織再生誘導法（G T R）手順に関連して組織修復を実施する際に使用するための医薬の製造での本開示によって開示されたフェニルスルファミン酸の使用にも関する。

【 0 4 7 1 】

開示された化合物が1つ以上の医薬の製造において使用され、これらの薬剤の非限定的な例は、以下の通りである：

40

血管新生制御障害が血管新生増加障害である、被験者における血管新生制御障害を治療するための医薬。

【 0 4 7 2 】

血管新生制御障害が、クローン病や潰瘍性大腸炎、乾癬、類肉腫症、関節リウマチ、血管腫、オスラー・ウェーバー・ランデュ（O s l e r - W e b e r - R e n d u）病、または遺伝性出血性毛細血管拡張症、固形腫瘍もしくは血液媒介性腫瘍、および後天性免疫不全症候群から選択される血管新生増加障害である、被験者における血管新生制御障害を治療するための医薬。

【 0 4 7 3 】

50

それにより強化された組織増殖を誘導する組織工学の目的に有用な薬剤。

【0474】

血管新生制御障害が血管新生減少障害である、被験者における血管新生制御障害を治療するための医薬。

【0475】

手順

血管新生のインビトロおよびインビボモデルを使用するスクリーニングアッセイ

開示化合物の抗体は、当該分野で公知の血管新生アッセイで選別することができる。そのようなアッセイは、培養細胞での血管増殖の代用物を測定する、または組織片培養からの血管構造の形成を測定するインビトロのアッセイおよび血管増殖を直接にまたは間接的に測定するインビボでのアッセイを含む (Auerbach, R. ら、(2003). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B. ら、(2001). Lab Invest 81, 439-452)。

10

【0476】

1. 血管新生のインビトロモデル

本開示で使用するのに適切であるインビトロモデルは、培養内皮細胞または組織外植片を使用して、「血管新生」細胞応答または毛細血管様構造の形成に関する薬剤の効果を測定する。インビトロでの血管新生アッセイの非限定的な例は、これらに限定されないが、内皮細胞遊走と増殖、毛細管形成、内皮細胞発芽、大動脈輪状外植片アッセイおよびヒヨコの大動脈弓アッセイを含む。

20

【0477】

2. 血管新生のインビボモデル

本開示での使用に適切であるインビボ用薬剤または抗体は、増殖因子 (すなわち VEGF またはアンジオポエチン 1) の存在下または非存在下に局所的にまたは全身的に投与され、新しい血管増殖が直接観察により、または、代用マーカー (例えば、ヘモグロビン含有量または蛍光指示薬) を測定することによって測定される。インビトロ血管新生アッセイの非限定的な例は、ヒヨコの膜アッセイ、角膜血管新生アッセイ、および MATRI GEL (登録商標) プラグアッセイを含むが、これらに限定されない。

【0478】

3. 虚血組織の血管化を決定する手順

標準的なルーチン技術は、組織が好ましくない血管閉塞から虚血障害の危険を被る危険にさらされているかどうかを決定するために利用することが可能である。例えば、心筋症において、これらの方法は、いろいろな画像技術 (例えば放射性トレーサの方法、X線、および MRI) および生理学的試験を含む。したがって、血管閉塞により影響を受ける、またはそれにより影響を受ける危険のある組織での虚血を防止するか、または減らす効果的手段としての血管新生の誘導を容易に決定することができる。

30

【0479】

標準的な技術を使用する当業者は、組織の血管化を測定することができる。被験者での血管化の測定の非限定的な例は、処置前および処置後に組織への血流を測定することによる、SPECT (単一光子放射断層撮影); PET (陽電子放射断層法); MRI (核磁気共鳴画像法); およびそれらの組合せを含む。血管造影法は、肉眼で見える血管化の評価として使用することが可能である。組織学的評価は、小さい血管レベルでの血管化を定量化するのに用いることができる。これらと他の技術は、Simons ら、「Clinical trials in coronary angiogenesis」、Circulation, 102, 73-86 (2000) で検討されている。

40

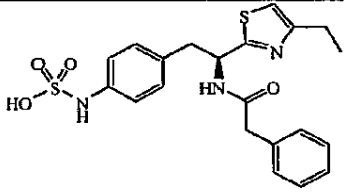
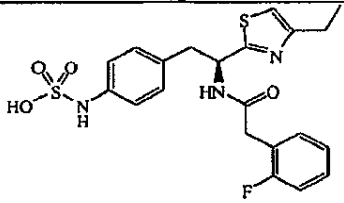
【0480】

以下は、HPTP (IC_{50} μ M) の非制限的な例であり、PTP1B (IC_{50} μ M) 活性が下記表 A でここに列挙される。

【0481】

【表 13 - 1】

表 A

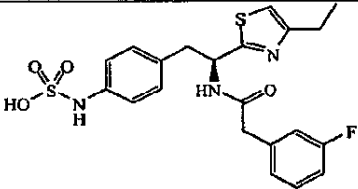
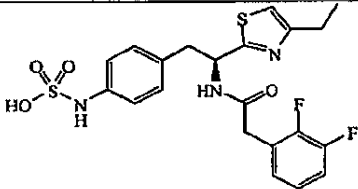
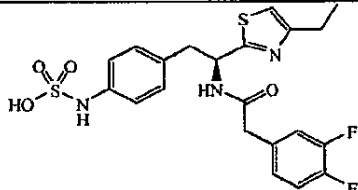
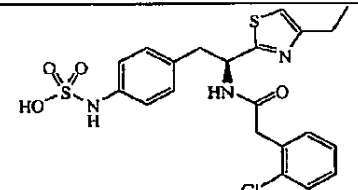
化合物	HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
 <p>(S)-[4-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(フェニルアセチルアミド)エチル]-フェニル]スルファミン酸</p>	0.05	22.9
 <p>(S)-4-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチルアミド)エチル]フェニル-スルファミン酸</p>	0.012	5.36

10

20

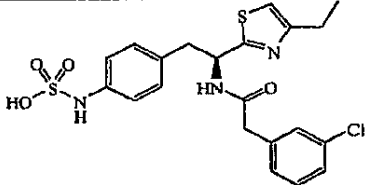
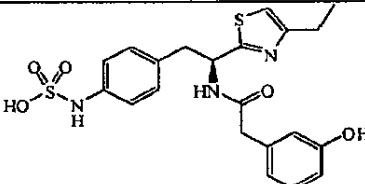
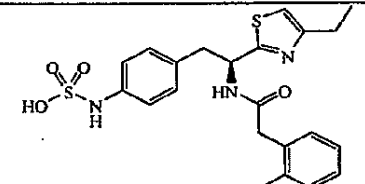
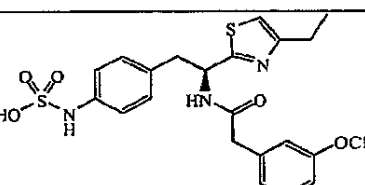
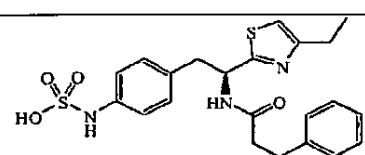
【 0 4 8 2 】

【表 1 3 - 2】

 <p>(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド)エチル)フェニールスルファミン酸</p>	0.0003	2.85
 <p>(S)-4-(2-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニールスルファミン酸</p>	0.028	5.36
 <p>(S)-4-(2-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)エチル)フェニールスルファミン酸</p>	0.075	23.9
 <p>(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)フェニールスルファミン酸</p>	0.056	22.8

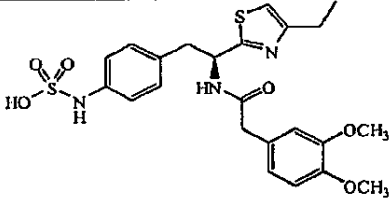
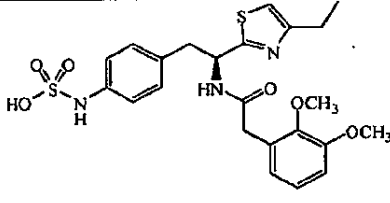
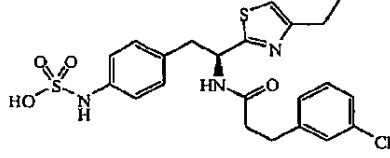
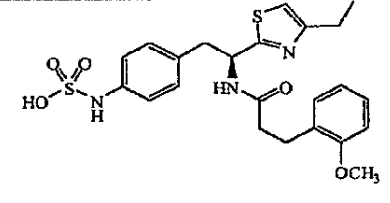
【 0 4 8 3 】

【表 13 - 3】

 <p>(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</p>	0.033	13.6
 <p>(S)-4-(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</p>	0.04	6.57
 <p>(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</p>	0.014	11.7
 <p>(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</p>	0.008	4.05
 <p>(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</p>	0.002	10.4

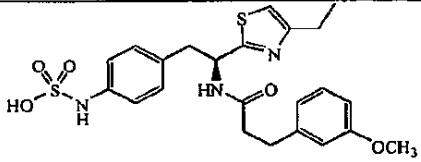
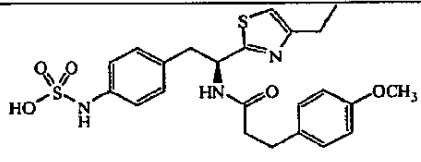
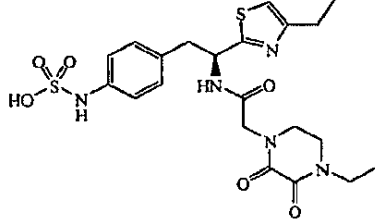
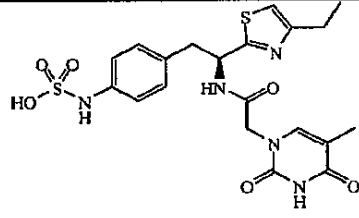
【 0 4 8 4 】

【表 1 3 - 4】

 <p>(S)-4-(2-(2-(3,4-ジメチルフェニル)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</p>	0.028	15.5
 <p>(S)-4-(2-(2-(2,3-ジメチルフェニル)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</p>	0.037	25.4
 <p>(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</p>	0.0002	15.3
 <p>(S)-4-(2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-メチルフェニル)プロパンアミド)エチル)-フェニルスルファミン酸</p>	0.003	16.9

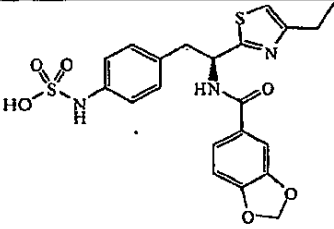
【 0 4 8 5 】

【表 13 - 5】

 <p>(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)プロピオンアミド)エチル)フェニルスルファミン酸</p>	0.01	20.6
 <p>(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)プロピオンアミド)エチル)フェニルスルファミン酸</p>	0.006	16.0
 <p>(S)-4-[2-[2-(4-エチル-2,3-ジオキソヒンペラジソン-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</p>	0.002	0.53
 <p>(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(2H)-イル)アセトアミド]エチル]フェニルスルファミン酸</p>	0.002	0.254

【 0 4 8 6 】

【表 1 3 - 6】

 <p>(S)-4-[2-(ベンゾ[d][1,3]オキサゾール-5-カルボキサミド)-2-(4-エチルフェニル)-2-フェニル]フェニルスルファミン酸</p>	0.042	19
--	-------	----

10

本明細書に開示される寸法及び値は、列挙された正確な数値に厳しく制限されるものとして理解されるべきでない。それよりむしろ、特に明示されない限り、それぞれのこうした寸法は、列挙された値とその値周辺の機能的に均等の範囲の両方を意味することを意図する。例えば、「40 mm」として開示された寸法は、「約40 mm」を意味するものとする。

【0487】

本発明の詳細な説明で引用された全ての文献は、関連部分において、参照により本明細書に組み込まれるが、いずれの文献の引用も、それが本発明に関して先行技術であることを容認するものとして解釈されるべきではない。この文書における用語のいずれかの意味または定義が、参照により組み込まれた文献におけるその用語のいずれかの意味または定義と矛盾する範囲については、本文書においてその用語に与えられた意味または定義が優先するものとする。

20

【0488】

本開示の特定の実施形態が例示および説明されてきたが、本開示の精神と範囲から逸脱することなく様々な他の変更および修正を行うことができることが当業者には明らかであろう。したがって、本開示の範囲内にあるそのような全ての変更および修正は、添付の特許請求の範囲に包含するものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 43/00	(2006.01)		

(31)優先権主張番号 60/816,825

(32)優先日 平成18年6月27日(2006.6.27)

(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 グレイ, ジェフリー ライル
アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 1 4 0, ラブランド, エンヤラート ロード 1 1 3 1 3
- (72)発明者 アマラシング, カンデ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 2 1 1 0, レーサム, ダラマー コート 2 0
- (72)発明者 クラーク, シンシア モネーサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 4 2, コンコード, ケニー レーン 3 0
- (72)発明者 マイアー, マシュー ブライアン
アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 0 6 6, スプリングバロ, ネアン コート 1 5
- (72)発明者 ニコルス, ライアン
アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 1 2, シンシナティ, バレルマン アベニュー 2 1 2 2

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 1 6 7 1 8 3 (US, A 1)
国際公開第2 0 0 3 / 0 8 2 2 6 3 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAplus / REGISTRY (STN)