

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6238906号
(P6238906)

(45) 発行日 平成29年11月29日(2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日(2017.11.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 277/56	(2006.01)	C 07 D 277/56	C S P
A61K 31/426	(2006.01)	A 61 K 31/426	
A61K 31/427	(2006.01)	A 61 K 31/427	
A61K 31/4439	(2006.01)	A 61 K 31/4439	
A61P 1/04	(2006.01)	A 61 P 1/04	

請求項の数 15 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-547975 (P2014-547975)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月19日 (2012.12.19)
 (65) 公表番号 特表2015-504874 (P2015-504874A)
 (43) 公表日 平成27年2月16日 (2015.2.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2012/076147
 (87) 國際公開番号 WO2013/092711
 (87) 國際公開日 平成25年6月27日 (2013.6.27)
 審査請求日 平成27年9月1日 (2015.9.1)
 (31) 優先権主張番号 11194365.0
 (32) 優先日 平成23年12月19日 (2011.12.19)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 12178327.8
 (32) 優先日 平成24年7月27日 (2012.7.27)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 315012541
 ドムペ・ファルマチエウティチ・ソチエタ
 ・ペル・アツィオーニ
 イタリア国、ミラノ、20122、ヴィア
 ・サン・マルティーノ・デッラ・バッター
 リヤ 12
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

前置審査

最終頁に続く

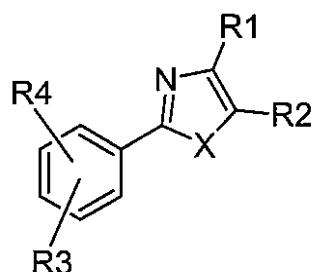
(54) 【発明の名称】 TRPM8拮抗薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I を有する化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、慢性痛、神経因性疼痛、術後疼痛、がん性疼痛、神経痛、ニューロパシー、線維筋痛、痛覚過敏、神経損傷、偏頭痛、および頭痛からなる群から選択される疼痛、搔痒、冷気誘発性呼吸器障害、虚血、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動、尿失禁、神経性排尿筋過活動、特発性排尿筋過活動、良性前立腺肥大症、卒中、神経変性、および精神障害から選択される TRPM8 の活性と関連する疾患の予防および/または治療用医薬：

【化 1】



10

(1)

[式中、

20

X は、S またはO から選択され、

R₁ は、

- O R₅ [R₅ は、H ; C₁ ~ C₄ アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンジル、(ハロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、N - ベンジルカルバモイル、少なくとも1つのC₁ ~ C₃ アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、(C₁ ~ C₃ アルコキシ)メチル、C₁ ~ C₃ アルカノイル、およびC H₂ C H₂ N H R₆ から選択され、

R₆ は、H および(フラン-2-イル)メチルから選択される] 、

- N H R₇ [R₇ は、H、tert-ブトキシカルボニル、C₁ ~ C₃ アルカノイル、(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル、N - フェニルアミノカルボニル、C H₂ R₈ から選択され、

R₈ は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、ピリジン-3-イル、(ピロリジン-1-イル)メチル、- C H₂ N H R₉ から選択され、

R₉ は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、およびシクロアルキルから選択される]

からなる群から選択され、

R₂ は、

- C O O R₁₀

[R₁₀ は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、および少なくとも1つのC₁ ~ C₃ アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシリルから選択される] 、

- O H ; - C O N H₂ ; C N 、

20

- テトラゾール-5-イルまたは1-(C₁ ~ C₃ アルキル)テトラゾール-5-イル、

- 5-(C₁ ~ C₃ アルキル)1,2,4-トリアゾール-3-イル、

- 5-(C₁ ~ C₃ アルキル)1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、

- 5-(C₁ ~ C₃ アルキル)1,3,4-オキサジアゾール-2-イル

からなる群から選択され、

R₃ は、F またはH から選択され、

R₄ は、H、C H₃ 、ハロゲン、ジメチルアミノ、ピリジン-4-イル、フェニル、2-または4-(ハロ)フェニル、2-または4-(トリフルオロメチル)フェニル、ならびに2-および/または4-ハロベンジルオキシから選択される] 。

【請求項2】

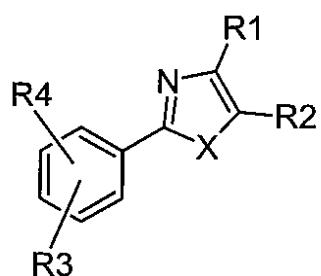
30

前記疾患が、慢性痛、神経因性疼痛、術後疼痛、がん性疼痛、神経痛、ニューロパシー、線維筋痛、痛覚過敏、神経損傷、偏頭痛、頭痛、搔痒、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動、尿失禁、神経性排尿筋過活動、特発性排尿筋過活動、良性前立腺肥大症、不安、うつ病、冷気誘発性肺高血圧、COPD 及び喘息から選択される、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬：

【化2】



40

(I)

[式中、

X は、S またはO から選択され、

50

R₁ は、

- O R₅ [R₅ は、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンジル、(ハロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-ベンジルカルバモイル、少なくとも1つのC₁ ~ C₃アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、(C₁ ~ C₃アルコキシ)メチル、C₁ ~ C₃アルカノイル、およびC₂H₂C₂NH₂R₆から選択され、

R₆ は、Hおよび(フラン-2-イル)メチルから選択される]、

- N H R₇ [R₇ は、H、tert-ブトキシカルボニル、C₁ ~ C₃アルカノイル、(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-フェニルアミノカルボニル、C₂H₂R₈から選択され、

10

R₈ は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、ピリジン-3-イル、(ピロリジン-1-イル)メチル、-C₂H₂NH₂R₉から選択され、

R₉ は、H、C₁ ~ C₃アルキル、およびシクロアルキルから選択される]からなる群から選択され、

R₂ は、

- COOR₁₀

[R₁₀ は、H、C₁ ~ C₃アルキルおよび少なくとも1つのC₁ ~ C₃アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシリルから選択される]、

- OH；-CONH₂；CN、

- テトラゾール-5-イルまたは1-(C₁ ~ C₃アルキル)テトラゾール-5-イル、

2-(C₁ ~ C₃アルキル)テトラゾール-5-イル、

5-(C₁ ~ C₃アルキル)1,2,4-トリアゾール-3-イル、

5-(C₁ ~ C₃アルキル)1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、

5-(C₁ ~ C₃アルキル)1,3,4-オキサジアゾール-2-イル

からなる群から選択され、

R₃ は、FまたはHから選択され、

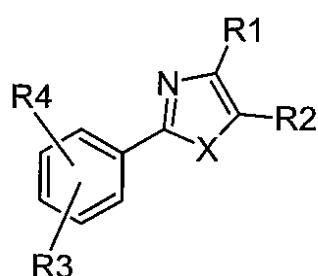
R₄ は、H、C₂H₃、ハロゲン、ジメチルアミノ、ピリジン-4-イル、フェニル、2-または4-(ハロ)フェニル、2-または4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-および/または4-ハロベンジルオキシから選択される]。

【請求項4】

20

式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬：

【化3】



30

40

(I)

[式中、

Xは、SまたはOから選択され、

R₁は、

- OR₅ [R₅ は、H；C₁ ~ C₄アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンジル、(ハロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-ベンジルカルバモイル、少なくとも1つのC₁ ~ C₃アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、(C₁ ~ C₃アルコキシ)メチル、C₁ ~ C₃アルカノイル、およびC₂H₂C₂NH₂R₆から選択され、

50

R_6 は、H および (フラン - 2 - イル) メチルから選択される] 、
 - NHR_7 [R_7 は、H、tert-ブトキシカルボニル、 $C_1 \sim C_3$ アルカノイル、(4 - トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - フェニルアミノカルボニル、 CH_2R_8 から選択され、

R_8 は、フェニル、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピリジン - 3 - イル、(ピロリジン - 1 - イル) メチル、- CH_2NHR_9 から選択され、

R_9 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、およびシクロアルキルから選択される] からなる群から選択され、

R_{10} は、

- $COOR_{10}$

[R_{10} は、少なくとも 1 つの $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシリルから選択される] 、

- OH ;

- CN ;

- テトラゾール - 5 - イルまたは 1 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) テトラゾール - 5 - イル、
 2 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) テトラゾール - 5 - イル、

5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル、

5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、

5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル

からなる群から選択され、

R_3 は、F または H から選択され、

R_4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、ジメチルアミノ、ピリジン - 4 - イル、フェニル、2 - または 4 - (ハロ) フェニル、2 - または 4 - (トリフルオロメチル) フェニル、2 - および / または 4 - ハロベンジルオキシから選択される] 。

【請求項 5】

R_3 が F であるとき、 R_3 が、芳香族環のオルト位にあり、 R_4 が、芳香族環のパラ位にある F である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6】

R_3 が H であるとき、 R_4 が、芳香族環のパラ位またはメタ位にある、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7】

R_5 が、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル) ベンジル、(クロロ) ベンジル、(トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - ベンジルカルバモイル、少なくとも 1 つの $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されているシクロヘキシリルオキシアセトイル、(メトキシ) メチル、プロパノイル、および - $CH_2CH_2NHR_6$ から選択され、

R_6 が、H および (フラン - 2 - イル) メチルから選択される、請求項 1 、 2 または 4 に記載の医薬。

【請求項 8】

R_7 が、H、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、(4 - トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - フェニルアミノカルボニル、 CH_2R_8 から選択され、

R_8 が、フェニル、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピリジン - 3 - イル、(ピロリジン - 1 - イル) メチル、- CH_2NHR_9 から選択され、

R_9 が、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、およびシクロペンチルから選択される、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9】

R_{10} が、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、および 2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシリルから選択される、請求項 1 、 2 または 3 に記載の医薬。

【請求項 10】

R_4 が、H、 CH_3 、F、C1、ジメチルアミノ、ピリジン - 4 - イル、フェニル、2

10

20

30

40

50

- F - フェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - または4 - ハロベンジルオキシから選択される、請求項1から9のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項11】

R₃ がHである、請求項1から10のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項12】

式Iの化合物が、下記：

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸(1)

4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸(2) 10

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸(3)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸(4)

メチル4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(5)

メチル2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(6)

エチル4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(7) 20

エチル2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(8)

エチル4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(9)

エチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(10)

エチル2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(11)

エチル4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(12) 30

エチル2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(13)

エチル2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(14)

エチル4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(15)

エチル2 - (2' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(16)

エチル4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(17) 40

エチル2 - (2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(18)

エチル2 - {4 - [(2 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル} - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(19)

エチル2 - {4 - [(4 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル} - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(20)

エチル2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(21)

エチル4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート(22) 50

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 3)	
エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 4)	
エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 5)	
エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 6)	
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 7)	10
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 8)	
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 9)	
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 0)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 1)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 2)	20
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 3)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 4)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 5)	
エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 6)	
エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 7)	30
エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 8)	
エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルオキシ) アセトイドオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 9)	
エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 0)	
エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 1)	
エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 2)	40
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6)	
4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7)	50

4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 0)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 1)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 2)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 3)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 4)
 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 5)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 6)
 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 7)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 8)
 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 9)
 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 0)
 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 1)
 エチル 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 2)
 エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート塩酸塩 (6 3)
 エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 4)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 5)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 6)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 7)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 0)
 エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 1)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフエニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 2)

10

20

30

40

50

エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフ エニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)	
エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] ア ミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 4)	
エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 5)	
エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 6)	
エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フ ルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 7)	10
エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 8)	
4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾ ール - 5 - カルボン酸 (7 9)	
4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 0)	
4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ ール - 5 - カルボン酸 (8 1)	
4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ ール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 2)	20
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾ ール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 3)	
4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 4)	
4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 5)	
4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 6)	
4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 7)	30
4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ ール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 8)	
(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジル オキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (8 9)	
(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 0)	
エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1)	
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カ ルボン酸 (9 2)	40
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カ ルボキサミド (9 3)	
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カ ルボニトリル (9 4)	
2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾ ール - 4 - オール (9 5)	
2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 6)	
2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) -	50

1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 7)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3
 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 8)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール -
 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 9)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -
 イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 0)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 1)
 3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 10
 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 0 2)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 -
 イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 3)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2
 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 4)
 エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 5)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カ
 ルボキシレート (1 0 6)
 エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カル 20
 ボキシレート (1 0 7)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール -
 5 - カルボキシレート (1 0 8)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 9)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 -
 オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 0)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 ,
 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 1)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カ 30
 ルボン酸 (1 1 2)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキ
 サゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 3)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサ
 ゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 4)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (1 1 5)
 3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 40
 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 1 6)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カル
 ボキシレート (1 1 7)
 から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬。
【請求項 1 3】
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (1)
 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (3)
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 50

(4)

- メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (5)
- メチル 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6)
- エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (10)
- エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (11)
- エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (12) 10
- エチル 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (13)
- エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (15)
- エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (16)
- エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (17)
- エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (18) 20
- エチル 2 - { 4 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (19)
- エチル 2 - { 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (20)
- エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (21)
- エチル 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (22)
- エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (23) 30
- エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (24)
- エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (25)
- エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (26)
- エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (29)
- エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (30) 40
- エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (32)
- エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (33)
- エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (34)
- エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (35)
- エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 50

3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 6)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 7)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 8)
 エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルオキシ) アセトイルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 9)
 エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 0)
 エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 1)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 2)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6)
 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7)
 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 0)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 1)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 2)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 3)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 4)
 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 5)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 6)
 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 7)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 8)
 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 9)
 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 0)
 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 50

- カルボン酸 (6 1)
 エチル 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 2)
 エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート塩酸塩 (6 3)
 エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 4)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 5)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 6) 10
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 7)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 0)
 エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 1) 20
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 2)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 4)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 5)
 エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 6) 30
 エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 7)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 8)
 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (7 9)
 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 0)
 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 1) 40
 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 2)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 3)
 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 4)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 5)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール 50

- 5 - カルボン酸ナトリウム (8 6)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 7)
 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 8)
 (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (8 9)
 (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 0)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (9 2)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド (9 3)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (9 4)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 5)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 6)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 7)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 8)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 9)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 0)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 1)
 3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 0 2)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 3)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 4)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 6)
 エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 7)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 8)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 9)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 0)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 1)

10

20

30

40

50

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (112)

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (113)

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (114)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (115)

3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (116)

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレート (117)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (118)

から選択される化合物を含む、医薬。

【請求項 14】

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (1)

4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (3)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4)

メチル 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6)

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (10)

エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (11)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (12)

エチル 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (13)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (15)

エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (16)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (17)

エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (18)

エチル 2 - { 4 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (19)

エチル 2 - { 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (20)

エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (21)

エチル 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (22)

10

20

30

40

50

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 3)
 エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 4)
 エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 5)
 エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 6)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 9)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 0)
 エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 2)
 エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 3)
 エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 4)
 エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 5)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 6)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 7)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 8)
 エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセトイドオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 9)
 エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 0)
 エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 1)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 2)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6)
 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7)
 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 0)

10

20

30

40

50

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 1)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 2)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 3)
 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 4)
 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 5)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 6)
 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 7)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 8)
 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 9)
 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 0)
 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 1)
 エチル 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 2)
 エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 塩酸塩 (6 3)
 エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 4)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 5)
 エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 6)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 7)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 0)
 エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 1)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 2)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 4)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 5)

10

20

30

40

50

エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (76)
 エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (77)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (78)
 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (79)
 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (80) 10
 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (81)
 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (82)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (83)
 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (84)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (85) 20
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (86)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (87)
 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (88)
 (1R , 2S , 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (89)
 (1R , 2S , 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (90) 30
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (91)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (92)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド (93)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (94)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (95) 40
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (96)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (97)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (98)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (99)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - 50

イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (100)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (101)
 3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (102)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 -
 イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (103)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2
 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (104)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カル
 ルボキシレート (106)
 エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カル
 ルボキシレート (107)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール -
 5 - カルボキシレート (108)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (109)
 エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 -
 オキサゾール - 5 - カルボキシレート (110)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 ,
 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (111)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カル
 ボン酸 (112)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキ
 サゾール - 5 - カルボン酸 (113)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサ
 ゾール - 5 - カルボン酸 (114)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (115)
 3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (116)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カル
 ルボキシレート (117)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) -
 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (118)

から選択される化合物。

【請求項 15】

薬学的に許容される賦形剤および / または希釈剤と組み合わせて、請求項 14 に記載の少なくとも 1 種の化合物を活性成分として含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】**【0001】**

本発明は、冷メントール受容体 1 (C M R - 1) としても知られる一過性受容器電位力チオンチャネルサブファミリー M メンバー 8 (以下では T R P M 8) の活性と関連する疾患の予防、リスク低減、改善、および / または治療、詳細には、搔痒、過敏性腸疾患、冷気誘発性および / または増悪した呼吸器障害、虚血、疼痛、神経変性、精神障害、卒中、および泌尿器障害の予防、リスク低減、改善、および / または治療に有用である 2 - アリールオキサゾールおよびチアゾール誘導体に関する。本発明はさらに、上記化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

50

【0002】

一過性受容器電位（TRP）チャネルは、その配列相同性に基づく最も大きな集団のイオンチャネルの1つであり、6つのサブファミリー（TRPV、TRPM、TRPA、TRPC、TRPP、およびTRPML）に分類される。TRPチャネルは、いくつかの物理的刺激（温度、モル漫透圧濃度、機械刺激など）および化学的刺激によって活性化されるカチオン選択性チャネルである。2002年にクローニングされたTRPM8は、後根神経節および三叉神経節上にある体性感覚神経の亜集団において発現されるTRPファミリーの非選択性カチオンチャネルであり、感覚神経を興奮させる。TRPM8は、穏やかな低温、およびメントール、オイカリプトール、イシリン（icilin）などの合成の冷感模倣化合物によって活性化する [McKemy D.D.ら、Nature (2002) 416, 52~58; Peier A.M.ら、Cell (2002) 108, 705~715]。他のいくつかのTRPチャネルのように、TRPM8も、電圧によって開口する [Nilius B.ら、J. Physiol. (2005) 567, 35~44]。TRPM8の電圧依存性は、脱分極した膜電位差における強力な外向きの整流作用、および負の膜電位における急速で電位依存的な閉鎖を特徴とする。冷却剤およびメントールの適用によって、活性化曲線は、より負の電位に変化して、生理的膜電位においてチャネルが開放され、内向きの電流が増強される可能性が高まる。ホスホリパーゼA₂産物 [Vanden Abeele F.ら、J. Biol. Chem. (2006) 281, 40174~40182]、エンドカンナビノイド [De Petrocellis L.ら、Exp. Cell. Res. (2007) 313, 1911~1920]、PIP2 [Rohacs T.ら、Nat. Neurosci. (2005) 8, 626~634]などの他の内因性要素も、チャネル調節に関与する。

【0003】

疼痛、虚血、搔痒、過敏性腸疾患、冷気誘発性および/または増悪した呼吸器障害などの疾患におけるTRPM8チャネル活性の枢要な役割に関する直接的間接的証拠は数多い。さらに、TRPチャネルは、脊髄反射経路に損傷または異常のある患者の過活動膀胱に関与する反射シグナルを変換することが実証されている [De Groat W.C.ら、Urology (1997) 50, 36~52]。TRPM8は、8~28の間の温度によって活性化し、膀胱尿路上皮、後根神経節、AおよびC線維を含めた一次侵害受容性ニューロン上に発現される。膀胱内の氷水またはメントールも、切迫尿失禁の患者において、C線維に仲介される脊髄排尿反射を誘発する [Everaerts W.ら、Neurol. Urodyn. (2008) 27, 264~73]。

【0004】

さらに、TRPM8は、低温または薬理学的刺激に応じて、流入Ca²⁺濃度を調節することがわかっている。最後に、最近の論文において、冷気誘発性喘息および喘息の増悪におけるTRPM8の潜在的役割が提言されており、TRPM8が、こうした病態を管理するための関連ターゲットであることも示唆される [Xing H.ら、Molecular Pain (2008), 4, 22~30]。

【0005】

脳、肺、膀胱、胃腸管、血管、前立腺、および免疫細胞においてチャネルが発現されれば、広範な病態においてTRPM8の活性が治療的にモジュレートされるさらなる可能性が生じる。詳細には、TRPM8のモジュレーションによる影響を受けることがわかっている障害または疾患は、疼痛、たとえば、慢性痛、冷アロディニアおよび糖尿病性神経障害を含めた神経因性疼痛、術後疼痛、骨関節炎痛、関節リウマチ疼痛、がん性疼痛、神経痛、ニューロパシー、痛覚過敏、線維筋痛、神経損傷、偏頭痛、頭痛；虚血、神経変性、卒中、不安およびうつ病を含めた精神障害、搔痒、過敏性腸疾患、冷気誘発性および/または増悪した呼吸器障害、たとえば、冷気誘発性および/または増悪した肺高血圧、喘息、およびCOPD；泌尿器障害、たとえば、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動（過活動膀胱）、尿失禁、神経性排尿筋過活動（排尿筋反射亢進）、特発性排尿筋過活動（排尿筋不安定）、良性前立腺肥大症、下部尿路障害および下部尿路症状である [Nil 40 50

ius B. ら、Science STKE (2005)、295、re8; Voets T. ら、Nat. Chem. Biol. (2005)、1、85~92; Mukerji G. ら、Urology (2006)、6、31~36; Lazzeri M. ら、Ther. Adv. Urol. (2009)、1、33~42; Nilius B. ら、Biochim. Biophys. Acta (2007)、1772、805~12; Wissenbach U. ら、Biol. Cell. (2004)、96、47~54; Nilius B. ら、Physiol. Rev. (2007)、87、165~217; Proudfoot C. J. ら、Curr. Biol. (2006)、16、1591~1605]。

【0006】

10

ここ数年来、いくつかのクラスの非ペプチド TRPM8 拮抗薬が開示されている。WO 2006/040136、WO 2007/017092、WO 2007/017093、WO 2007/017094、およびWO 2007/080109は、泌尿器障害の治療用にTRPM8拮抗薬としてのベンジルオキシ誘導体を記載しており、WO 2007/134107は、TRPM8関連障害の治療用にTRPM8拮抗薬としての含リン化合物を記載しており、WO 2009/012430は、TRPM8と関連する疾患の治療用にスルホンアミドを記載しており、WO 2010/103381は、TRPM8関連障害または疾患の予防または治療におけるスピロ環式ピペリジン誘導体のTRPM8モジュレーターとしての使用を記載しており、WO 2010/125831は、TRPM8受容体のモジュレーターとしてのスルファモイル安息香酸誘導体、ならびに炎症、疼痛、および泌尿器障害の治療におけるその使用を記載している。

【0007】

20

TRPM8の拮抗薬を開発する必要性が特に高い治療分野は、泌尿器科に関連した障害の分野である。実際、尿失禁および泌尿器障害の治療に現在利用可能な伝統的な薬物および医薬品は、いくつかの副作用を特徴とする。たとえば、現時点では、過活動膀胱症候群の療法は、末梢神経の制御機構または膀胱排尿平滑筋の収縮に影響を及ぼす薬物、特に抗コリン薬の使用を主体とする。こうした薬物は、副交感神経を阻害して、膀胱の筋肉に対して直接の鎮痙効果を発揮する。この作用の結果として、膀胱内圧力が低下し、収容力が増大し、膀胱収縮の頻度が減少する。しかし、抗コリン薬の使用には、口内乾燥、視覚異常、便秘、CNS障害などの重篤な副作用が伴い、これにより、全体としての患者の服薬遵守が損なわれる。現実の療法が不十分であるため、副作用のより少ない効果的で安全な新規薬物の必要性は強調される。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

- 【特許文献1】WO 2006/040136
- 【特許文献2】WO 2007/017092
- 【特許文献3】WO 2007/017093
- 【特許文献4】WO 2007/017094
- 【特許文献5】WO 2007/080109
- 【特許文献6】WO 2007/134107
- 【特許文献7】WO 2009/012430
- 【特許文献8】WO 2010/103381
- 【特許文献9】WO 2010/125831

40

【非特許文献】

【0009】

- 【非特許文献1】McKemy D. D. ら、Nature (2002) 416、52~58

- 【非特許文献2】Peier A. M. ら、Cell (2002) 108、705~715

50

- 【非特許文献 3】Nilius B.ら、J. Physiol. (2005) 567、35~44
- 【非特許文献 4】Vanden Abeele F.ら、J. Biol. Chem. (2006) 281、40174~40182
- 【非特許文献 5】De Petrocellis L.ら、Exp. Cell. Res. (2007) 313、1911~1920
- 【非特許文献 6】Rohacs T.ら、Nat. Neurosci. (2005) 8、626~634
- 【非特許文献 7】De Groat W.C.ら、Urology (1997) 50、36~52 10
- 【非特許文献 8】Everaerts W.ら、Neurol. Urodyn. (2008) 27、264~73
- 【非特許文献 9】Xing H.ら、Molecular Pain (2008)、4、22~30
- 【非特許文献 10】Nilius B.ら、Science STKE (2005)、295、re8
- 【非特許文献 11】Voets T.ら、Nat. Chem. Biol. (2005)、1、85~92
- 【非特許文献 12】Mukerji G.ら、Urology (2006)、6、31~36 20
- 【非特許文献 13】Lazzeri M.ら、Ther. Adv. Urol. (2009)、1、33~42
- 【非特許文献 14】Nilius B.ら、Biochim. Biophys. Acta (2007)、1772、805~12
- 【非特許文献 15】Wissenbach U.ら、Biol. Cell. (2004)、96、47~54
- 【非特許文献 1】Nilius B.ら、Physiol. Rev. (2007)、87、165~217
- 【非特許文献 16】Proudfoot C.J.ら、Curr. Biol. (2006)、16、1591~1605 30
- 【発明の概要】**
- 【発明が解決しようとする課題】**
- 【0010】**
- 本発明の目的は、特定の受容体TRPM8に対する選択性が高く、療法における使用に妥当な薬動学プロファイルを有する、TRPM8の新規拮抗薬を提供することである。
- 【課題を解決するための手段】**
- 【0011】**
- 今回、本発明者らは、一過性受容器電位カチオンチャネルサブファミリーMメンバー8(以下ではTRPM8と呼ぶ)の選択性的拮抗薬として作用し、上記要件を満たす、2-アリールオキサゾールおよびチアゾール化合物のクラスを発見した。 40
- 【0012】**
- こうした化合物は、TRPM8の活性と関連する病態の治療において有用である。
- 【図面の簡単な説明】**
- 【0013】**
- 【図1】実施例119に記載のとおりの本発明の化合物の生物学的評価に使用した384ウェルの化合物希釈プレート配置を示すグラフ図である。図中、列1において、ウェルは、0.5%DMSOを加えた検定緩衝液を含有し、列2において、ウェルは、初回注入時最大シグナル対照(EC₁₀₀に相当する100μMのCooling Agent 10)と初回注入時最小シグナル対照(最終0.5%DMSOを加えた検定緩衝液)が交互になつており、3~22列において、ウェルは、最終0.5%DMSOを加えた検定緩衝液 50

を含有し、これらのウェルそれぞれに、試験する化合物が3倍濃度で加えられ、列23において、ウェルは、次回注入時最大シグナル対照（検定緩衝液）と次回注入時最小シグナル対照（IC₁₀₀に相当する50mmのカプサゼピン）が交互になっており、列24において、ウェルは、実施例119で報告するとおり、異なる8濃度のカプサゼピンを二連で含有する。

【図2】実施例119に記載のとおりの本発明の化合物の生物学的評価に使用した384ウェル活性化薬プレート配置を示すグラフ図である。図中、列1において、ウェルは、実施例119で報告するとおり、異なる8濃度の用量反応の二通りのCooling Agent 10を含有し、列2～24において、ウェルは、EC₈₀（3倍濃度、最終20μMである最高濃度）のCooling Agent 10を含有する。

【図3】実施例119(b)に記載の試験で、表1の化合物について得られた典型的な動的反応を示すグラフである。相対発光量(y軸)として示すシグナルを、一定量の対照/試験化合物を注入した後の時間(秒(x軸))に対して報告する。CAは、化合物をえた相を指し、TAは、作動薬存在下で実施して最大シグナル対照を増大させた後、シグナルを完全に消失させるために参照阻害薬を注入し、最小シグナル対照を記録した、ターゲット活性化相を指す。

【図4】対照(1)、化合物10(2)、または化合物45(3)で処理してから2時間後に観察された、実施例120(b)に記載のとおりに測定した最大可能効果の値を示すグラフである。

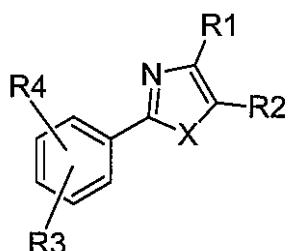
【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の第一の主題は、式(I)の化合物：

【0015】

【化1】



(I)

【0016】

および薬学的に許容されるその塩である

[式中、

Xは、SまたはOから選択され、

R₁は、

-OR₅ [R₅は、H; C₁～C₄アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンジル、(ハロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-ベンジルカルバモイル、少なくとも1つのC₁～C₃アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、(C₁～C₃アルコキシ)メチル、C₁～C₃アルカノイル、およびCH₂CH₂NHR₆から選択され、

R₆は、Hおよび(フラン-2-イル)メチルから選択される]、

-NHR₇ [R₇は、H、tert-ブトキシカルボニル、C₁～C₃アルカノイル、(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-フェニルアミノカルボニル、CH₂R₈から選択され、

R₈は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、ピリジン-3-イル、(ビ

10

20

30

40

50

ロリジン - 1 - イル) メチル、 $- \text{CH}_2\text{NHR}_9$ から選択され、

R_9 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、およびシクロアルキルから選択される] からなる群から選択され、

R_2 は、

$-\text{COOR}_{10}$

[R_{10} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルおよび少なくとも 1 つの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシリルから選択される]、

$-\text{OH}$; $-\text{CONH}_2$; CN ; $-\text{テトラゾール}-5\text{-イル}$ 、 $1-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})\text{テトラゾール}-5\text{-イル}$ 、 $5-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})1,2,4\text{トリアゾール}-3\text{-イル}$ 、 $5-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{イル}$ 、 $5-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})1,3,4\text{-オキサジアゾール}-2\text{-イル}$

からなる群から選択され、

R_3 は、F または H から選択され、

R_4 は、H ; CH_3 ; ハロゲン ; ジメチルアミノ ; ピリジン - 4 イル ; フェニル ; 2 - または 4 - (ハロ) フェニル ; 2 - または 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ; 2 - および / または 4 - ハロベンジルオキシから選択される]。

【0017】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記の式 I の化合物において、 R_5 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル) ベンジル、(クロロ) ベンジル、(トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - ベンジルカルバモイル、少なくとも 1 つの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基で置換されているシクロヘキシリルオキシアセトイル、(メトキシ) メチル、プロパノイル、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_6$ [R_6 は上記のとおりである] から選択されるものでよい。これらの化合物の中でも特に好ましいのは、 R_5 が、H、メチル、イソブチル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、4 - (トリフルオロメチル) ベンジル、(クロロ) ベンジル、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - ベンジルカルバモイル、2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリルオキシアセトイル、(メトキシ) メチル、プロパノイル、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_6$ [R_6 は上記のとおりである] から選択される化合物である。

【0018】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、前述の実施形態のいずれか 1 つと組み合わせる場合も、前記の式 I の化合物において、 R_7 は、H、tert - プトキシカルボニル、アセチル、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - フェニルアミノカルボニル、 CH_2R_8 から選択されるものでよく、

R_8 は、フェニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール、ピリジン - 3 - イル、(ピロリジン - 1 - イル) メチル、 $-\text{CH}_2\text{NHR}_9$ から選択され、

R_9 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、およびシクロペンチルから選択される。

【0019】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、前述の実施形態のいずれか 1 つと組み合わせる場合も、前記の式 I の化合物において、 R_{10} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、および 2 - イソプロピル - 5 - シクロヘキシリルから選択されるものでよい。

【0020】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、前述の実施形態のいずれか 1 つと組み合わせる場合も、前記の式 I の化合物において、 R_4 は、H、 CH_3 、F、C1、ジメチルアミノ(好ましくはパラ位)、ピリジン - 4 - イル、フェニル、2 - F - フェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、および 2 - または 4 - ハロベンジルオキシから選択されるものでよく、前記ハロは、好ましくは F または C1 である。

【0021】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、前記の式 I の化合物において、X は、S または O から選択され、

10

20

30

40

50

R₁ は、

- O R₅ [R₅ は、 H、 C₁ ~ C₄ アルキル、 トリフルオロメタンスルホニル、 ベンジル、 (トリフルオロメチル) ベンジル、 (クロロ) ベンジル、 (トリフルオロメチル) ベンゾイル、 N - ベンジルカルバモイル、 少なくとも 1 つの C₁ ~ C₃ アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、 (メトキシ) メチル、 プロパノイル、 および - C H₂ C H₂ N H R₆ から選択され、

R₆ は、 H および (フラン - 2 - イル) メチルから選択される] 、

- N H R₇ [R₇ は、 H、 t e r t - ブトキシカルボニル、 アセチル、 (4 - トリフルオロメチル) ベンゾイル、 N - フェニルアミノカルボニル、 C H₂ R₈ から選択され、

R₈ は、 フェニル、 ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、 ピリジン - 3 - イル、 (ピロリジン - 1 - イル) メチル、 - C H₂ N H R₉ から選択され、 10

R₉ は、 H、 C₁ ~ C₃ アルキル、 およびシクロペンチルから選択される] からなる群から選択され、

R₂ は、

- C O O R₁₀

[R₁₀ は、 H、 C₁ ~ C₃ アルキル、 および 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシカルボニルから選択される] 、 - O H、 - C O N H₂、 C N、 テトラゾール - 5 - イルまたは 1 - (C₁ ~ C₃ アルキル) テトラゾール - 5 - イル、 2 - (C₁ ~ C₃ アルキル) テトラゾール - 5 - イル、 5 - (C₁ ~ C₃ アルキル) 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル、 - 5 - (C₁ ~ C₃ アルキル) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、 - 5 - (C₁ ~ C₃ アルキル) 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル 20

からなる群から選択され、

R₃ は、 F または H から選択され、

R₄ は、 H、 F、 C₁、 ジメチルアミノ (好ましくはパラ位で)、 ピリジン - 4 - イル、 フェニル、 2 - F - フェニル、 2 - トリフルオロメチルフェニル、 2 - および / または 4 - F - ベンジルオキシから選択される。

【 0 0 2 2 】

特に好ましい本発明の化合物は、 R₁ が、

- O R₅ [R₅ は、 H、 ベンジル、 (クロロ) ベンジル、 (トリフルオロメチル) ベンゾイル、 C H₂ - C H₂ N H₂ から選択される] 、 および 30

- N H C H₂ C H₂ R₉ [R₉ は、 H および C₁ ~ C₃ アルキルから選択される] から選択される式 I の化合物である。

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物の中でも特に好ましいのはまた、 R₂ が、 C O O R₁₀ [R₁₀ は、 H、 C₁ ~ C₃ アルキルから選択される] から選択される式 I の化合物である。

【 0 0 2 4 】

本発明の化合物の中でも特に好ましいのはまた、 R₃ が H である式 I の化合物である。

【 0 0 2 5 】

上記化合物の中でも特に好ましいのは、

R₁ が、

O R₅ [R₅ は、 H、 ベンジル、 (クロロ) ベンジル、 (トリフルオロメチル) ベンゾイルおよび C H₂ - C H₂ N H₂ から選択される] 、 および
N H C H₂ C H₂ R₉ [R₉ は、 C₁ ~ C₃ アルキルおよび H から選択される] から選択され、 40

R₂ が、 C O O R₁₀ [R₁₀ は、 H、 C₁ ~ C₃ アルキルから選択される] であり、 R₃ が H である式 I の化合物である。

【 0 0 2 6 】

本発明の好ましい実施形態によれば、前述のいずれかの実施形態と組み合わせる場合も、 X が S であるとき、 R₁ が O H であり、 R₂ が C O O H である場合の上記式 I の化合物において、 R₄ は、 芳香族環上でメタ位にある C₁ とは異なる。本発明の別の好ましい実 50

施形態によれば、前述のいずれかの実施形態と組み合わせる場合も、R₁がOHであり、R₂がCOOHまたはCOOEtであるとき、R₃とR₄は、同時にHであることはない。本発明のさらに好ましい実施形態によれば、前述のいずれかの実施形態と組み合わせる場合も、R₃がFである場合の前記式Iの化合物において、R₃は、芳香族環のオルト位にあり、R₄は、芳香族環のパラ位にあるFであり、R₃がHであるとき、R₄は、芳香族環上でパラ位またはメタ位にある。

【0027】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、式Iの化合物は、

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号1) 10
 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号2)
 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号3)
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号4)
 メチル4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号5)
 メチル2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号6) 20
 エチル4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号7)
 エチル2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号8)
 エチル4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号9)
 エチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号10)
 エチル2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号11) 30
 エチル4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号12)
 エチル2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号13)
 エチル2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号14)
 エチル4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号15)
 エチル2 - (2' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号16) 40
 エチル4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号17)
 エチル2 - (2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号18)
 エチル2 - {4 - [(2 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル} - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号19)
 エチル2 - {4 - [(4 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル} - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号20)
 エチル2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号21) 50

エチル 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 2)	
エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 3)	
エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 4)	
エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 5)	
エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 6)	10
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 7)	
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 8)	
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 2 9)	
エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 0)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 1)	20
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 2)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 3)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 4)	
エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 5)	
エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 6)	30
エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 7)	
エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 8)	
エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセトイドオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 3 9)	
エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 4 0)	
エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 4 1)	40
エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 4 2)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 3)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 4)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 5)	
4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ	50

ール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 6)

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 7)

4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 8)

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 4 9)

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 0)

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 1) 10

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 2)

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 3)

4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 4)

2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 5)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 6) 20

2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 7)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 8)

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 5 9)

4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 6 0)

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 6 1) 30

エチル 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 2)

エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 塩酸塩 (化合物番号 6 3)

エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 4)

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 5)

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 6) 40

エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 7)

エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 8)

エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 6 9)

エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 0)

エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 50

1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 1)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフ
 ェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 2)
 エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフ
 ェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 3)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] ア
 ミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 4)
 エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3
 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 5)
 エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 10
 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 6)
 エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フ
 ルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 7)
 エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] -
 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 7 8)
 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸 (化合物番号 7 9)
 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3
 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 8 0)
 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸 (化合物番号 8 1)
 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 2)
 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 3)
 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール
 - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 4)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール
 - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 5)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 30
 - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 6)
 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 7)
 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 8 8)
 (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジル
 オキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 8 9)
 (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ
 - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 9 0)
 エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 40
 5 - カルボキシレート (化合物番号 9 1)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カ
 ルボン酸 (化合物番号 9 2)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カ
 ルボキサミド (化合物番号 9 3)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カ
 ルボニトリル (化合物番号 9 4)
 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾ
 ル - 5 - カルボキシレート (化合物番号 9 5)

ール - 4 - オール (化合物番号 9 5)

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1
, 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 9 6)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) -
1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 9 7)

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3
- イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 9 8)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール -
3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 9 9)

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -
イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 1 0 0)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
- イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 1 0 1)

3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
- チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (化合物番号 1
0 2)

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 -
イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 1 0 3)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2
- イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 1 0 4)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 1 0 5)

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 1 0 6)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 1 0 7)

エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール -
5 - カルボキシレート (化合物番号 1 0 8)

エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
- オキサゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 1 0 9)

エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 -
オキサゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 1 1 0)

エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 ,
3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (化合物番号 1 1 1)

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 1 1 2)

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキ
サゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 1 1 3)

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサ
ゾール - 5 - カルボン酸 (化合物番号 1 1 4)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
- イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (化合物番号 1 1 5)

3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3
- オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (化合物番号
1 1 6)

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カル
ボキシレート (化合物番号 1 1 7)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) -
1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 1 1 8)

から選択される。

10

20

30

40

50

【0028】

実施例119で詳述するとおり、本発明者らは、上記化合物1～118がTRPM8の強力な拮抗薬であることを見出した。

【0029】

詳細には、上記化合物すべてを、ヒトTRPM8について高処理スクリーニング(HTS)細胞系検定で試験し、IC₅₀が30μMを下回る拮抗薬活性が示された。化合物10、45および118は、カルシウム流入検定においても試験し、この検定により、試験した化合物の拮抗薬活性が確認された。

【0030】

したがって、本発明の第二の主題は、TRPM8、好ましくはヒトTRPM8の拮抗薬として使用するための上記式(I)の化合物である。10

【0031】

in vitroで取得したデータの確証を得るために、化合物10、45および118は、2つのin vivoモデルにおいても試験した。

【0032】

詳細には、実施例120および121に記載するとおり、膀胱の収縮によって引き起こされる疼痛に対して活性のある薬物を評価するための動物モデルである等容性膀胱モデルにおいて、化合物10および45を試験し、神経因性疼痛の動物モデルである坐骨神経慢性絞痛傷(CCI)において、化合物10、45および118を試験した。

【0033】

最初のモデルにおいて、化合物は、律動的な膀胱収縮および排尿頻度の抑制において有意な有効性を示した。その上、化合物はどちらも、基底値と比べたとき排尿の振幅(AM)を変化させておらず、これら化合物が、排尿反射の求心路に選択的であり、遠心性経路には影響を及ぼさないことが示唆される。20

【0034】

二番目のモデルにおいて、試験した化合物は、機械アロディニアと冷アロディニア両方において、有意な抗アロディニア活性を示した。

【0035】

実施例122で実証されるとおり、本発明の化合物は、TRPM8に対して高い選択性を示し、したがって、他のイオンチャネルおよびGPCRの妨げとなることによる副作用が全くない。実際に、10、45および118はいずれも、広範なイオンチャネルおよびGPCRの中で選択的であることが実証された。30

【0036】

さらに、実施例123に示すとおり、本発明の化合物は、最適な薬動学プロファイルを有する。

【0037】

すなわち、本発明の化合物は、療法における使用に特に適する。

【0038】

したがって、本発明の第三の主題は、医薬として使用するための上記化合物である。

【0039】

本発明の第四の主題は、TRPM8の活性と関連する疾患の予防、リスク低減、改善、および/または治療において使用するための上記化合物である。40

【0040】

本発明によれば、「TRPM8の活性と関連する疾患」とは、疼痛、搔痒、過敏性腸疾患、冷気誘発性および/または増悪した呼吸器障害、虚血、神経変性、卒中、泌尿器障害、および精神障害から選択される疾患を意味することが好ましい。

【0041】

前記疼痛は、慢性痛、がん性疼痛、神経因性疼痛(冷アロディニアおよび糖尿病性神経障害を含めることとする)、術後疼痛、骨関節炎痛、関節リウマチ疼痛、神経痛、ニューロパシー、線維筋痛、痛覚過敏、神経損傷、偏頭痛、頭痛から選択されることが好ましい50

。

【0042】

前記の冷気誘発性および／または増悪した呼吸器障害は、冷気誘発性および／または増悪した肺高血圧、COPD、および喘息から選択されることが好ましい。

【0043】

前記泌尿器障害は、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動（過活動膀胱としても知られる）、尿失禁、神経性排尿筋過活動（排尿筋反射亢進としても知られる）、特発性排尿筋過活動（排尿筋不安定としても知られる）、良性前立腺肥大症、下部尿路障害、および下部尿路症状から選択されることが好ましい。

【0044】

前記精神障害は、不安およびうつ病から選択されることが好ましい。

10

【0045】

本発明の第五の主題は、薬学的に許容される賦形剤および／または希釈剤と組み合わせて、前記式Iの化合物の少なくとも1種を含む医薬組成物である。

【0046】

好ましい実施形態によれば、前記医薬組成物は、TRPM8の活性と関連する疾患の予防、リスク低減、改善、および／または治療のためのものである。

【0047】

一実施形態によれば、前記医薬組成物は、上記式Iの化合物の少なくとも1種を単独の活性成分（複数可）として含有する。代替実施形態によれば、前記医薬組成物は、上記式Iの化合物の少なくとも1種を、少なくとも1種の他の活性成分と共に含有する。

20

【0048】

本発明の好ましい実施形態によれば、前述の実施形態と組み合わせる場合も、医薬組成物は、膀胱内、静脈内、局所、または経口投与用のものでよい。

【0049】

式(I)の本発明の化合物は、「Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook」、MACK Publishing、ニューヨーク、第18版、1990に記載のものなどの従来の技術および医薬賦形剤を使用して、医薬組成物に製剤するのが好都合である。

【0050】

30

本発明の第六の主題は、その必要のある対象において上記式Iの化合物を投与することを含む、TRPM8の活性と関連する前記疾患の予防、リスク低減、改善、および／または治療のための療法である。

【0051】

本発明の化合物は、単独の活性成分として、または治療活性のある他の化合物と組み合わせて投与することができる。

【0052】

本発明の化合物の投与は、膀胱内薬液注入によって、静脈内注射によって、ボーラスとして、皮膚科用製剤（クリーム剤、ローション剤、スプレー剤、および軟膏剤）にして、吸入によって、ならびにカプセル剤、錠剤、シロップ剤、徐放性製剤などの形態で経口的に、実施することができる。

40

【0053】

平均日用量は、疾患の重症度、患者の状態、年齢、性別、および体重などのいくつかの要素に応じて決まる。用量は、一般に、場合に応じていくつもの投与に分けてよい、1日あたり式(I)の化合物1mgから1500mgまで、様々となる。

【0054】

本発明は、本発明の範囲を限定する見方には解釈されない、以下の実施例によって例示されるものとする。

実施例

好ましい化合物の合成

50

表 I V に挙げた化合物を、以下の実施例に記載の手順に従って合成した。
材料および方法

試薬はすべて、Sigma - Aldrich、Fluorochem、およびAlfa Aesar から購入し、さらに精製することなく使用した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、示した溶媒中で、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) を用い、Bruker Avance 3 400 MHz 機器において記録した。化学シフトは、内部標準に対する百万分率 (ppm) で報告する。略語は、次のとおりに使用する。s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、dd = 二重二重線、br = ブロード。結合定数 (J 値) は、ヘルツ (Hz) で示す。分析HPLC - MSスペクトルは、Thermo Finnigan LCQ DECA XP - PLUS 装置に連結し、C 18 (10 μM、4.6 mm × 150 mm) Phenomenex Gemini 逆相カラムを備え付けた、Thermo Finnigan Surveyorにおいて記録した。10 mM (pH 4.2) のギ酸アンモニウム / ギ酸緩衝液およびアセトニトリルからなる溶離液混合物を、90 : 10 ~ 10 : 90 の勾配に従い、0.200 mL / 分の流量で使用した。MS 実験はすべて、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) を陽イオンモードで使用して実施した。

【0055】

反応はすべて、Grace Resolv Davissilシリカゲルプレート (厚さ 250 μm) 60 F 254 で実施する薄層クロマトグラフィー (TLC) によってモニターし、UV (254 nm)、または KMnO₄、p - アニスアルデヒド、モリブデン酸セリウムアンモニウム (CAM) などの染色を使用して可視化した。クロマトグラフィー精製は、Grace Resolv Davissilシリカ60を用いたシリカゲルカラムで実施した。有機溶液はすべて、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮した。生物系検定に使用した化合物はすべて、別段指摘しない限り、220 nm および 254 nm の波長でモニターした HPLC 分析結果により、少なくとも純度 98 % である。

一般手順 A

【実施例 1】

【0056】

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (1) の合成

エチル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 8 (0.5 g、1.8 mmol) (一般手順 B に従って調製したもの、以下を参照されたい) をジオキサン (3 mL) に溶解させ、塩酸水溶液 (37%) (0.3 mL) を加えた。混合物に 10 分間マイクロ波 (250 W、150) を照射し、その後真空中で溶媒を除去した。粗生成物を HPLC によって精製して、酸 (0.34 g、74 %) を白色の固体として得た。

【0057】

【数 1】

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.01 (d, 2H, J=8.6), 7.50 (d, 2H, J=8.6).

【実施例 2】

【0058】

4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2) の合成

手順 A に従い、またエチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 9 (0.25 g、0.94 mmol) (一般手順 B に従って調製したもの、以下を参照されたい) から出発して、HPLC 精製後、化合物 2 を白

10

20

30

40

50

色の固体として得た(154mg、70%)。

【0059】

【数2】

¹H-NMR(アセトン-d₆) δ(ppm): 7.94(d, 2H, J=7.0),
7.33(d, 2H, J=7.0), 2.42(s, 3H).

【実施例3】

【0060】

2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
(3)の合成 10

一般手順Aに従い、またエチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,
3-チアゾール-5-カルボキシレート10(0.2g、0.738mmol)(一般手
順Bに従って調製したもの、以下を参照されたい)から出発して、HPLC精製後、化
合物3を白色の固体として得た(120mg、68%)。

【0061】

【数3】

¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm): 13.29(br
s, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.71-7.46(m, 2H). 20

【実施例4】

【0062】

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
(4)の合成

一般手順Aに従い、またエチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,
3-チアゾール-5-カルボキシレート11(123mg、0.46mmol)(一般手
順Bに従って調製したもの、以下を参照されたい)から出発して、HPLC精製後、化
合物4を黄色の固体として得た(78mg、71%)。 30

【0063】

【数4】

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 7.93(d,
2H, J=7.2), 7.59(d, 2H, J=7.1), 2.62(s, 3H).

【0064】

一般手順B

【実施例5】

【0065】

メチル4-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(5)
の合成 40

ベンゼンカルボチオアミド(0.29g、2.09mmol)および2-クロロマロン
酸ジメチル(447μL、3.5mmol)をジオキサン(50mL)に溶解させた。混合物を80℃に加熱し、終夜攪拌し、その後真空中で溶媒を除去した。粗生成物をアセト
ニトリル中での摩碎によって精製した後、5を黄色の固体として得た(345mg、70
%).

【0066】

【数5】

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 236.53 (M+1).

【実施例6】

【0067】

メチル2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(6)の合成

一般手順Bに従い、また市販品として入手可能な2,4-ジフルオロベンゼンカルボチオアミド(80mg、0.46mmol)と2-クロロマロン酸ジメチル(0.75mL、5.86mmol)から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、6を淡黄色の固体として得た(85mg、68%)。

【0068】

【数6】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.41-8.34 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 272.69 (M+1).

【実施例7】

20

【0069】

エチル4-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(7)の合成

一般手順Bに従い、また市販品として入手可能なベンゼンカルボチオアミド(0.2g、1.45mmol)とクロロプロパン二酸ジエチル(0.3mL、1.82mmol)から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、7を黄色の固体として得た(253mg、70%)。

【0070】

【数7】

30

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, J=7.03), 1.42 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 250.53 (M+1); 222.42 (M-28).

【実施例8】

【0071】

エチル2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(8)の合成

一般手順Bに従い、また市販品として入手可能な4-クロロベンゼンカルボチオアミド(2.04g、11.93mmol)と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、アセトニトリル中で摩碎することにより、8を黄色の固体として得た(2.42g、71%)。

【0072】

【数8】

40

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm) 9.96 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8.6), 7.45 (d, 2H, J=8.6), 4.43 (q, 2H, J=7.0), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 298.36 (M-28+41), 285.42 (M+1), 257.64 (M-28).

【実施例9】

50

【0073】

エチル4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(9)の合成

一般手順Bに従い、また市販品として入手可能な4-メチルベンゼンカルボチオアミド(123mg、0.81mmol)と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、粗生成物をアセトニトリル中の摩碎によって精製した後、9を黄色の固体として得た(146mg、68%)。

【0074】

【数9】

10
¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.94 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.1), 7.26 (d, 2H, J=8.1), 4.62 (q, 2H, J=7.0), 2.41 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 264.30 (M+1).

【実施例10】

【0075】

エチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(10)の合成

一般手順Bに従い、また市販品として入手可能な3-フルオロベンゼンカルボチオアミド(223mg、1.44mmol)と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、粗生成物をアセトニトリル中の摩碎によって精製した後、10を白色の固体として得た(250mg、65%)。

【0076】

【数10】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.93 (br s), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.5), 1.40 (t, 3H, J=7.5); MS (ES¹⁺) m/z: 240.13 (M-27), 282.66 (M-27+41). 20

【実施例11】

【0077】

エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(11)の合成

一般手順Bに従い、また市販品として入手可能な4-フルオロベンゼンカルボチオアミド(243mg、1.57mmol)と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、粗生成物をアセトニトリル中の摩碎によって精製した後、11を白色の固体として得た(280mg、67%)。

【0078】

【数11】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.39 (q, 2H, J=7.0), 1.40 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 240.23 (M-27). 40

【実施例12】

【0079】

エチル4-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(12)の合成

50

一般手順 B に従い、また市販品として入手可能なピリジン - 4 - カルボチオアミド (21.7 mg、1.57 mmol) と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、12 を黄色の固体として得た (27.5 mg、70 %)。

【 0080】

【数 12】

¹H-NMR (MeOD-d₄) δ

(ppm): 9.91 (br s, 1H), 8.70 (d, 2H, J=5.9), 7.81 (d, 2H, J=5.9), 4.36 (q, 2H, J=7.0), 1.35 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 251.81 (M+1).

10

【実施例 13】

【 0081】

エチル 2 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシチアゾール - 5 - カルボキシレート (13) の合成

一般手順 B に従い、また市販品として入手可能な 4 - (ジメチルアミノ) ベンゼンカルボチオアミド (8.8 mg、0.48 mmol) と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、13 を白色の固体として得た (11.7 mg、82 %)。

20

【 0082】

【数 13】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.82 (br s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=8.6), 6.77 (d, 2H,

J=9.2), 4.28 (q, 2H, J=7.03), 3.02 (s, 6H), 1.26 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 293.88 (M+1); 265.83 (M-28); 306.83 (M-28+41).

【実施例 14】

【 0083】

30

エチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (14) の合成

一般手順 B に従い、また市販品として入手可能な 3 - クロロベンゼンカルボチオアミド (1.47 g、8.54 mmol) と、対応する量のクロロプロパン二酸ジエチルから出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、14 を白色の固体として得た (1.7 g、71 %)。

【 0084】

【数 14】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ

40

(ppm): 9.98 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.57), 7.49-7.33 (m, 2H), 4.43 (q, 2H, J=7.03), 1.42 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 297.79 (M-28+41); 284.81 (M+1); 256.76 (M-28).

【実施例 15】

【 0085】

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (15) の合成

3 - プロモベンゼンカルボチオアミド (1.00 g、4.62 mmol) およびクロロプロパン二酸ジエチル (1.0 mL、6.0 mmol) をジオキサン (3.5 mL) に溶解

50

させた。混合物を 80⁰で加熱し、終夜攪拌し、その後真空中で溶媒を除去した。アセトニトリル中で摩碎することにより、エチル 2 - (3 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレートを黄色の固体 (1.09 g, 72%) として得た。磁気攪拌子を備え付けた、オーブン乾燥したシュレンク管に、1.5 mL の K₂CO₃ 水溶液 (2 M, 3.0 mmol) 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (140 mg, 0.121 mmol) 、およびトルエン (3 mL) を装入した。管にゴム製セプタムを被せ、80⁰の油浴に30分間浸した。次いで、エチル 2 - (3' - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (188 mg, 0.575 mmol) および 2 - トリフルオロメチル - フェニルボロン酸 (218 mg, 1.15 mmol) を加え、反応混合物を 80⁰で攪拌した。薄層クロマトグラフィー分析により判断して出発材料が完全に消費された後 (12時間) 、反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。有機層をブラインでさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) によって、生成物を黄色の固体として単離した (56 mg, 25%)。

【0086】

【数15】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.82 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.11), 7.86 (d, 2H, J=7.57), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.03), 1.24 (t, 3H, J=7.03).

10

20

【実施例16】

【0087】

エチル 2 - (2' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (16) の合成

この化合物は、化合物 15 について記載した実験手順に従い、またエチル 2 - (3' - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0.14 g, 0.43 mmol) と 2 - フルオロフェニルボロン酸 (0.12 g, 0.86 mmol) から出発して調製した。HPLC 精製後、化合物 16 を黄色の油状物として得た (106 mg, 72%)。

30

【0088】

【数16】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.98 (br s, 1H), 8.00 (d, 2H, J=7.58), 7.71 (d, 2H, J=7.58), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 4.41 (q, 2H, J=6.49), 1.41 (t, 3H, J=6.49).

30

【実施例17】

【0089】

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (17) の合成

40

この化合物は、化合物 15 について記載した実験手順に従い、またエチル 2 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0.12 g, 0.36 mmol) と 2 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (136 mg, 0.72 mmol) から出発して調製した。アセトニトリルでの摩碎によって粗生成物を精製した後、化合物 17 を黄色の固体として得た (106 mg, 75%)。

【0090】

【数17】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):
10.23 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.11), 7.86 (d, 2H, J=7.57), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.03), 1.24 (t, 3H, J=7.03).

【実施例18】

【0091】

エチル2-(2'-(フルオロビフェニル)-4-イル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(18)の合成 10

この化合物は、化合物15について記載した実験手順に従い、またエチル2-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(0.12mg、0.36mmol)と2-フルオロフェニルボロン酸(0.1mg、0.72mmol)から出発して調製した。アセトニトリルでの摩碎によって粗生成物を精製した後、化合物18を白色の固体として得た(105mg、85%)。

【0092】

【数18】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.27 (br s, 1H), 8.06 (d, 2H, J=7.57), 7.74 (d, 2H, J=7.57), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.25 (q, 2H, J=7.03), 1.28 (t, 3H, J=7.03). 20

【実施例19】

【0093】

エチル2-{4-[2-(フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(19)の合成

一般手順Bに従い、4-(2'-(フルオロベンジルオキシ)フェニル)-ベンゼンカルボチオアミド(0.4g、1.53mmol)とクロロプロパン二酸ジエチル(0.45g、2.29mmol)から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、化合物19を白色の固体として得た(446mg、78%)。 30

【0094】

【数19】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.10 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8.70), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.33-7.15 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, J=7.05), 1.29 (t, 3H, J=7.05).

【実施例20】

【0095】

エチル2-{4-[4-(フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(20)の合成

一般手順Bに従い、4-(4'-(フルオロベンジルオキシ)フェニル)-ベンゼンカルボチオアミド(0.31g、1.19mmol)とクロロプロパン二酸ジエチル(0.35g、1.78mmol)から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩碎によって精製した後、化合物20を白色の固体として得た(359mg、81%)。

【0096】

【数20】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.06 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.65), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, J=8.65), 5.18 (s, 2H), 4.22 (q, 2H, J=7.03), 1.25 (t, 3H, J=7.03).

【実施例21】

【0097】

エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(21)の合成 10

エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート11(2.3g、8.6mmol)の無水CH₂Cl₂(50mL)溶液に、Et₃N(1.4mL、10.1mmol)を加え、混合物を室温で40分間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却し、温度を-5℃未満に保ちながら、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.7mL、10.1mmol)を滴下した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発化合物が完全に消費された後、混合物をNH₄Clの飽和溶液(80mL)で洗浄した。次いで水層を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層をブラインでさらに洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。クロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって、化合物21を淡黄色の固体として単離した(3.0g、87%)。

【0098】

【数21】

H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.97-7.92
(m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.43 (q, 2H, J=7.0), 1.41 (t, 3H, J=7.0).

【実施例22】

【0099】

エチル4-メトキシ-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(22)の合成 30

エチル4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート9(0.1g、0.379mmol)をDMF(4mL)に溶解させた。K₂CO₃(0.11g、0.802mmol)を加え、混合物を攪拌しながら60℃に加熱した。15分後、ヨードメタン(59μL、0.95mmol)を加え、混合物を同じ温度で終夜攪拌した。室温で冷却した後、酢酸エチル(15mL)を加え、混合物を水(2×15mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾燥させた。粗生成物をHPLCによって精製して、化合物22を白色の固体として得た(0.080g、76%)。

【0100】

【数22】

¹H-NMR (アセトン-d₆) δ (ppm): 7.90
(d, 2H, J=7.6), 7.35 (d, 2H, J=7.6), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.36-1.24 (m, 3H); MS (ES⁺)
m/z: 278.55 (M+1).

【実施例23】

【0101】

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (23) の合成

化合物 23 は、 22 について記載した実験手順に従い、またエチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 9 (85 mg, 0.32 mmol) と 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (147 mg, 0.80 mmol) から出発して調製した。HPLC 精製後、化合物 23 を白色の固体として得た (89 mg, 87 %)。

【 0102 】

【 数 23 】

10

¹H-

NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=8.1), 7.29 (d, 2H, J=8.1), 4.35 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (d, 6H, J=6.5), 1.38 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 320.96 (M+1), 264.79 (M-57), 236.77 (M-57-28).

【 0103 】

一般手順 C

【 実施例 24 】

【 0104 】

エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (24) の合成

20

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 7 (0.2 g, 0.80 mmol) を DMF (2 mL) に溶解させた。K₂CO₃ (0.22 g, 1.604 mmol) を加え、混合物を攪拌しながら 60 度で加熱した。15 分後、1 - (ブロモメチル) ベンゼン (164 mg, 0.96 mmol) を加え、混合物を同じ温度で終夜攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチル (10 mL) を加え、混合物を水 (2 × 15 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾燥させた。粗生成物を HPLC によって精製して、化合物 24 を白色の固体として得た (241 mg, 89 %)。

【 0105 】

【 数 24 】

30

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ

(ppm): 8.0-7.9 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, J=7.0), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.0), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 340.19 (M+1).

【 実施例 25 】

【 0106 】

エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (25) の合成

40

表題化合物は、エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 8 (111 mg, 0.39 mmol) と 1 - (ブロモメチル) - 3 - クロロベンゼン (96 mg, 0.47 mmol) から出発して、一般手順 C に従って調製した。HPLC 精製後、化合物 25 を淡黄色の固体として得た (138 mg, 87 %)。

【 0107 】

【数25】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.79 (d, 2H, J=7.1), 7.71 (d, 1H, J=7.0), 7.42-7.27 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.38 (t, 3H); MS (ES⁺) m/z: 409.03 (M+1).

【実施例26】

【0108】

エチル4-[(3-クロロベンジル)オキシ]-2-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(26)の合成

表題化合物は、一般手順Cに従い、またエチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート10(0.1g、0.37mmol)と1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン(91mg、0.44mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物26を白色の固体として得た(113mg、78%)。

【0109】

【数26】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.97 (m, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.58-7.27 (m, 4H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 1.41 (t, 3H); MS (ES⁺) m/z: 392.71 (M+1).

20

【実施例27】

【0110】

エチル4-(4-クロロベンジルオキシ)-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(27)の合成

一般手順Cに従い、エチル4-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート7(58mg、0.23mmol)と1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン(92.6mg、0.57mmol)から出発して、HPLC精製した後、化合物27を白色の固体として得た(75mg、86%)。

【0111】

【数27】

30

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.94-7.92 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 5H), 7.35-7.33 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, J=7.0), 1.36 (t, 2H, J=7.0); MS (ES⁺) m/z: 374.89 (M+1).

【実施例28】

【0112】

エチル4-(4-クロロベンジルオキシ)-2-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(28)の合成

40

一般手順Cに従い、エチル2-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート14(0.3g、1.06mmol)と1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン(426.7mg、2.65mmol)から出発して、粗生成物をHPLC精製した後、化合物28を白色の固体として得た(302mg、70%)。

【0113】

【数28】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J=7.5), 7.51-7.36 (m, 6H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=5.6), 1.39 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 409.03 (M+1).

【実施例29】

【0114】

エチル4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(29)の合成

一般手順Cに従い、またエチル4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート9(0.1g、0.401mmol)と1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン(0.161g、1.00mmol)から出発して、化合物29を白色の固体として単離した(0.112g、72%)。

【0115】

【数29】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, J=8.1), 7.51 (d, 2H, J=8.6), 7.36 (d, 2H, J=8.1), 7.27 (d, 2H, J=7.6), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=7.03), 2.42 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 389.02 (M+1).

【実施例30】

【0116】

エチル4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(30)の合成

表題化合物は、一般手順Cに従い、またエチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート10(0.105g、0.39mmol)と1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン(96mg、0.47mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物30を黄色の固体として得た(119mg、78%)。

【0117】

【数30】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.8), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=5.6), 1.39 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 392.6 (M+1).

【実施例31】

【0118】

エチル4-(2-クロロベンジルオキシ)-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(31)の合成

一般手順Cに従い、エチル2-フェニル-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート7(0.12g、0.48mmol)と1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン(0.2g、1.2mmol)から出発して、粗生成物をHPLC精製した後、化合物31を白色の固体として得た(117mg、65%)。

【0119】

10

20

30

40

【数31】

¹H-NMR (CDCl₃,TMS) δ (ppm): 8.0-7.9 (m, 3H), 7.87 (d, 1H, J=7.0), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.77 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.0), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 374.99 (M+1).

【実施例32】

【0120】

エチル4-(2-クロロベンジルオキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(32)の合成

一般手順Cに従い、エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート11(0.27g、1.01mmol)と1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン(0.41g、2.52mmol)から出発して、粗生成物をHPLC精製した後、化合物32を白色の固体として得た(261mg、66%)。

【0121】

【数32】

¹H-NMR (CDCl₃,TMS) δ (ppm): 7.99-7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J=7.5), 7.41 (d, 1H, J=9.0), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.3), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 392.97 (M+1).

【実施例33】

【0122】

エチル4-(2-クロロベンジルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(33)の合成

一般手順Cに従い、エチル2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート8(37mg、0.13mmol)と1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン(52mg、0.32mmol)から出発して、HPLC精製した後、化合物33を白色の固体として得た(40mg、75%)。

【0123】

【数33】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.91 (d, 2H, J=8.6), 7.76 (d, 1H, J=7.0), 7.46-7.29 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=5.6), 1.40 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 409.03 (M+1).

【実施例34】

【0124】

エチル4-(2-クロロベンジルオキシ)-2-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(34)の合成

一般手順Cに従い、エチル2-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート14(0.18g、0.63mmol)と1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン(254mg、1.57mmol)から出発して、粗生成物をHPLC精製した後、化合物34を白色の固体として得た(167mg、65%)。

【0125】

【数34】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.76 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, J=5.6), 1.41 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 409.31 (M+1).

【実施例35】

【0126】

エチル4-[(2-クロロベンジル)オキシ]-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(35)の合成

一般手順Cに従い、エチル2-p-トリル-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート9(0.18g、0.68mmol)と1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン(273mg、1.69mmol)から出発して、粗生成物をHPLC精製した後、化合物35を白色の固体として得た(181mg、74%)。

【0127】

【数35】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=8.6), 7.78 (d, 1H, J=7.0), 7.45-7.32 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.3), 2.42 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 389.00 (M+H).

【実施例36】

【0128】

エチル2-フェニル-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(36)の合成

エチル4-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート7(0.1g、0.401mmol)およびピリジン(0.036mL、0.48mmol)をCH₂Cl₂(5mL)に溶解させた。4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.154g、0.802mmol)をゆっくりと加え、混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、粗生成物をHPLCによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た(0.126g、74%)。

【0129】

【数36】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.37 (d, 2H, J=8.1), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, J=8.1), 7.52-7.45 (m, 3H), 4.26 (q, 2H, J=7.6), 1.21 (t, 3H, J=7.6); MS (ES¹⁺) m/z: 422.99 (M+1).

40

【実施例37】

【0130】

エチル2-(3-フルオロフェニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(37)の合成

表題化合物は、化合物36について記載した手順に従い、またエチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート10(83mg、0.31mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物37を黄色の固体として得た(110mg、81%)。

【0131】

50

【数37】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.96-7.79 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 6H), 4.35 (q, 2H, J=6.8), 1.39 (t, 3H, J=6.6); MS (ES¹⁺) m/z: 440.33 (M+1).

【実施例38】

【0132】

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (38) の合成

10

表題化合物は、化合物36について記載した手順に従い、またエチル4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート9 (7.2 mg 、 0.27 mmol) から出発して調製した。HPLC精製後、化合物38を赤色の固体として得た (9.9 mg 、 8.3 %)。

【0133】

【数38】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, J=8.1), 7.50 (d, 2H, J=8.1), 7.36 (d, 2H, J=8.1), 7.30 (d, 2H, J=7.6), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 2.39 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 436.4 (M+1).

20

【実施例39】

【0134】

エチル 4 - (2 - ((1R , 2S , 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセトイドオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (39) の合成

化合物36の調製に採用した手順に従い、またエチル4 - ヒドロキシ - 2 - p - トリル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート9 (0.15 g 、 0.57 mmol) と 2 - ((1R , 2S , 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセチルクロリド (2.65 mg 、 1.14 mmol) から出発して、粗生成物をHPLCによって精製した後、化合物39を白色の固体として得た (1.96 mg 、 7.5 %)。

30

【0135】

【数39】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, J=8.1), 7.27 (d, 2H, J=7.0), 4.53 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=7.0), 3.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.38 (t, 3H, J=7.0), 1.09-1.07 (m, 6H); MS (ES¹⁺) m/z: 461.28 (M+1), 433.22 (M-28), 264.79 (M-196).

40

【実施例40】

【0136】

エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (40) の合成

エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート8 (5.0 mg 、 0.18 mmol) のトルエン溶液に、1 - (イソシアナトメチル) ベンゼン (2.8 . 7 mg 、 0.21 mmol) を加えた。得られる混合物を 8.0 で 1.2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル中で摩擦して、化合物40を白色の固体として得た (5.7 mg 、 6.5 %)。

【0137】

50

【数40】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.00-7.90 (m, 2H), 7.54-7.30 (m, 6H), 5.65 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, J= 7.03 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 418.09 (M+1), 325.91 (M-92); 284.75 (M-134).

【実施例41】

【0138】

エチル4-(2-アミノエトキシ)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(41)の合成 10

化合物36の調製に採用した手順に従い、またエチル2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート8(0.2g、0.704mmol)と2-ブロモエタンアミン(218mg、1.76mmol)から出発して、化合物41を褐色がかった固体として得た(178mg、77%)。

【0139】

【数41】

¹H-NMR (MeOD-d₄) δ (ppm): 7.98 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.54 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 4.82 (m, 2H), 4.38 (q, 2H, J= 7.0 Hz), 3.48 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, J= 7.0 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 327.90 (M+1), 368.96 (M+41), 297.78 (M-43); 284.77 (M-44); 256.73 (M-44-27). 20

【実施例42】

【0140】

エチル2-(4-クロロフェニル)-4-{2-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]エトキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(42)の合成

窒素雰囲気下において、エチル4-(2-アミノエトキシ)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート41(0.15g、0.46mmol)とフラン-2-カルボアルデヒド(48mg、0.51mmol)を無水MeOH(15mL)中にて室温で混合した。アルジミン生成が完了するまで(分析HPLCによって判断した)、混合物を室温で1時間攪拌した。アルジミンMeOH溶液を固体NaBH₄(0.6g、1.6mmol)で慎重に処理した。反応混合物をさらに2時間攪拌し、NH₄C₁の飽和水溶液で失活させた。水層のpHを飽和NaHCO₃水溶液で7に調整した。次いで反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、化合物42を白色の固体として得た(175mg、98%)。 30

【0141】

【数42】 40

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.84 (d, 2H, J=8.6), 7.39 (d, 2H, J=8.6), 7.35 (s, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 4.66 (t, 2H, J=5.4), 4.31 (q, 2H, J=7.0), 3.89 (s, 2H), 3.07 (t, 2H, J=5.4), 1.34 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 407.96 (M+1).

【0142】

一般手順D

【実施例43】

【0143】 50

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3) の合成

エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 2 9 (0 . 5 0 g , 1 . 3 m m o l) をジオキサン (3 mL) に溶解させ、 1 M NaOH (1 . 3 mL , 1 . 0 当量) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。薄層クロマトグラフィー分析によって判断して出発材料が完全に消費された後、反応混合物に H₂O (5 mL) を加えた。CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) で抽出した後、水相を希 HCl で pH 3 ~ 4 に酸性化し、 EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。有機層をブラインでさらに洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。真空中で溶媒を除去して、酸 4 3 (0 . 4 3 g , 9 2 %) を白色の固体として得た。

10

【 0 1 4 4 】

【 数 4 3 】

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=7.0), 7.55 (d, 2H, J=7.6), 7.38 (d, 2H, J=7.0), 7.32 (d, 2H, J=7.6), 5.61 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 360.90 (M+1).

【 実施例 4 4 】

【 0 1 4 5 】

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4) の合成

一般手順 D に従い、またエチル 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 2 7 (0 . 1 5 g , 0 . 4 0 m m o l) から出発して、化合物 4 4 を白色の固体として得た (1 3 5 m g , 9 8 %)。

20

【 0 1 4 6 】

【 数 4 4 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.95 (br s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 5H), 7.49-7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 346.59 (M+1), 302.66 (M-44).

30

【 実施例 4 5 】

【 0 1 4 7 】

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5) の合成

一般手順 D に従い、またエチル 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 1 g , 0 . 2 7 m m o l) から出発して、化合物 4 5 を白色の固体として得た (9 9 m g , 9 6 %)。

40

【 0 1 4 8 】

【 数 4 5 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.67-7.47 (m, 6H), 5.60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: なし。

【 実施例 4 6 】

【 0 1 4 9 】

50

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6) の合成

一般手順 D に従い、またエチル 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 2 8 (0 . 1 g , 0 . 2 4 m m o l) から出発して、化合物 4 6 を白色の固体として得た (8 7 m g , 9 4 %) 。

【 0 1 5 0 】

【 数 4 6 】

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.04 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=7.57), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.47 (d, 2H, J=7.57), 5.60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: なし。

10

【 実施例 4 7 】

【 0 1 5 1 】

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7) の合成

手順 D に従い、またエチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 2 4 (0 . 1 5 g , 0 . 4 8 m m o l) から出発して、化合物 4 7 を白色の固体として得た (1 3 4 m g , 9 0 %) 。

20

【 0 1 5 2 】

【 数 4 7 】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm):

7.99-7.94 (m, 3H), 7.55-7.37 (m, 6H), 6.96 (brs, 1H), 5.65 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 312.86 (M+1).

【 実施例 4 8 】

【 0 1 5 3 】

4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8) の合成

30

表題化合物は、エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 2 6 (5 8 m g , 0 . 1 4 m m o l) から出発して、一般手順 D に従って調製した。化合物 4 8 を白色がかった固体として得た (4 6 m g , 9 1 %) 。

【 0 1 5 4 】

【 数 4 8 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.12 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-

7.93 (m, 1H), 7.68-7.49 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 364.7 (M+1).

40

【 実施例 4 9 】

【 0 1 5 5 】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9) の合成

一般手順 D に従い、またエチル 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 3 1 (9 0 m g , 0 . 2 4 m m o l) から出発して、化合物 4 9 を白色の固体として得た (8 1 m g , 9 8 %) 。

【 0 1 5 6 】

【数49】

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 5.67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346.6 (M+1), 263.5 (M-125+1+41), 222.5 (M-125+1).

【実施例50】

【0157】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (50) の合成 10

一般手順Dに従い、またエチル4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート32 (0.11g, 0.28mmol) から出発して、化合物50を白色の固体として得た (97mg, 95%)。

【0158】

【数50】

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: なし。 20

【実施例51】

【0159】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (51) の合成

一般手順Dに従い、またエチル4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート33 (50mg, 0.12mmol) から出発して、化合物51を黄色の固体として得た (43mg, 92%)。

【0160】 30

【数51】

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.00 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H, *J*=8.1), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, *J*=8.1), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: なし。

【実施例52】

【0161】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (52) の合成 40

一般手順Dに従い、またエチル4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート34 (105mg, 0.26mmol) から出発して、化合物52を白色の固体として得た (96mg, 98%)。

【0162】

【数52】

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 2H), 5.67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*:なし。

【実施例53】

【0163】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール
- 5 - カルボン酸 (53) の合成

一般手順Dに従い、またエチル4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート35 (80mg、0.21mmol) から出発して、化合物53を白色の固体として得た (72mg、97%)。

【0164】

【数53】

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.92 (br s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 360.73 (M+1).

20

【実施例54】

【0165】

4 - [(2 - クロロベンジル)オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (54) の合成

一般手順Dに従い、またエチル4 - [(2 - クロロベンジル)オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (89mg、0.22mmol) から出発して、化合物54を白色の固体として得た (76mg、92%)。

【0166】

【数54】

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.11 (br s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.70-7.50 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 1H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 364.7 (M+1).

30

【実施例55】

【0167】

2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (55) の合成

一般手順Dに従い、またエチル2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (91mg、0.22mmol) から出発して、化合物55を褐色の固体として得た (77mg、93%)。

【0168】

40

【数55】

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.93 (br s, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 5H), 7.49-7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 380.49 (M+1).

【実施例56】

【0169】

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (56) の合成 10

一般手順Dに従い、またエチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (10 1 mg、0 . 23 mmol) から出発して、化合物56を淡黄色の固体として得た (82 mg、90%)。

【0170】

【数56】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.83 (br s, 1H), 8.05-7.96 (d, 2H, J=8.0), 7.76 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.49-7.46 (d, 2H, J=8.1), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 398.4 (M+1). 20

【実施例57】

【0171】

2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (57) の合成

化合物36について記載した一般手順に従い、また4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (89 mg、0 . 40 mmol) と4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (158 mg、0 . 76 mmol) から出発して、HPLC精製後、化合物57を白色の固体として得た (124 mg、79%)。 30

【0172】

【数57】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ

(ppm): 8.36 (d, 2H, J=8.1), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, J=8.1), 7.52-7.45 (m, 3H), MS (ES¹⁺) m/z: 394.11 (M+1).

【実施例58】

【0173】

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (58) の合成

化合物57について記載した手順に従い、また2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸3 (91 mg、0 . 38 mmol) から出発して、HPLC精製後、化合物58を黄色の固体として得た (136 mg、87%)。

【0174】

40

【数58】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.29 (d, 2H, J=8.1), 7.91 (d, 2H, J=8.1), 7.88-7.96 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 1H), MS (ES¹⁺) m/z: 412.3 (M+1).

【実施例59】

【0175】

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (59) の合成

10

化合物57について記載した一般手順に従い、またエチル4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート2 (0 . 1 g, 0 . 42 mmol)と4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (158 mg, 0 . 76 mmol)から出発して、粗生成物をHPLCによって精製した後、化合物59を白色の固体として得た (110 mg, 71 %)。

【0176】

【数59】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.28 (d, 2H, J=7.6), 8.03 (d, 2H, J=8.1), 7.80 (d, 2H, J=8.1), 7.34 (d, 2H, J=7.6), 2.47 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: なし。

20

【実施例60】

【0177】

4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (60) の合成

一般手順Dに従い、またエチル4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート2 (47 mg, 0 . 17 mmol)から出発して、化合物60を白色の固体として得た (40 mg, 94 %)。

【0178】

【数60】

¹H-NMR

(DMSO-d₆): δ (ppm): 12.81 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=7.8), 7.35 (d, 2H, J=7.8), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 250.71 (M+1), 291.84 (M+41), 232.76 (M-18).

30

【実施例61】

【0179】

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (61) の合成

40

一般手順Dに従い、またエチル2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート2 (0 . 85 g, 2 . 67 mmol)から出発して、化合物61を白色の固体として得た (731 mg, 94 %)。

【0180】

【数61】

¹H-

NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=7.6), 7.28 (d, 2H, J=7.6), 4.46 (d, 2H, J=6.5), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.09 (d, 6H, J=6.5); MS (ES¹⁺) m/z: 292.86 (M+1), 277.83 (M-15), 236.76 (M-56).

【0181】

一般手順E

【実施例62】

10

【0182】

エチル4-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(62)の合成

N₂雰囲気下で、Pd₂(dba)₃ (15mg, 0.015mmol) およびキサントホス (27mg, 0.046mmol) を無水THF (6mL) に溶解させた。混合物を室温で20分間攪拌した。次いで、0.100g (0.240mmol) のエチル2-(4-フルオロフェニル)-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート21 (0.2g, 0.5mmol) を加え、5分後、カルバミン酸tert-ブチル (70.4mg, 0.6mmol) を加えた。混合物に1時間マイクロ波 (250W, 135) を照射し、その後、混合物をセライトパッドで濾過し、真空中で溶媒を除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液 極性が漸増するヘキサン/酢酸エチル混合物)によって精製して、化合物62を黄色の固体として得た (157mg, 86%)。

20

【0183】

【数62】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.26 (br s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.36 (q, 2H, J=7.0), 1.56 (s, 9H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 311 (M-55).

30

【実施例63】

【0184】

エチル4-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート塩酸塩(63)の合成

エチル4-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート62 (157mg, 0.43mmol) を、1.25MのHCl-C₂H₅OH溶液に溶解させ、室温で1時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、化合物63を橙色の固体として得た (121mg, 93%)。

【0185】

【数63】

40

¹H-NMR

(DMSO-d₆): δ 8.01-7.96 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.08 (br s, 2H), 4.27 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 267.82 (M+1), 308.91 (M+41).

【実施例64】

【0186】

エチル4-アセトアミド-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(64)の合成

一般手順Eに従い、またエチル2-(4-メチルフェニル)-4-{[(トリフルオロ

50

メチル)スルホニル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 g、0 . 25 mmol) とアセトアミド (18 mg、0 . 30 mmol) から出発して、粗生成物を HPLC によって精製した後、化合物 64 を白色の固体として得た (56 mg、73 %)。

【0187】

【数64】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm):

7.86 (d, 2H, J=8.1), 7.28 (d, 2H, J=8.1), 4.39 (q, 2H, J=7.0), 2.55 (br s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.0);

MS (ES¹⁺) m/z: 305.4 (M+1), 263.8 (M-42).

10

【実施例65】

【0188】

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (65) の合成

化合物 36 について記載した手順に従い、またエチル 4 - アミノ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 g、0 . 38 mmol) と 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (158 mg、0 . 76 mmol) から出発して、粗生成物を HPLC によって精製した後、化合物 65 を白色の固体として得た (117 mg、71 %)。

【0189】

【数65】

¹H-

NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.03 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H, J=8.11 Hz), 8.03 (d, 2H, J=8.11 Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.11 Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.11 Hz), 4.39 (q, 1H, J=7.03 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.03 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 435.10 (M+1),

【実施例66】

【0190】

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル)アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (66) の合成

化合物 40 について記載した手順に従い、またエチル 4 - アミノ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 . 23 g、4 . 68 mmol) とフェニルイソシアネート (557 mg、4 . 68 mmol) から出発して、化合物 66 を白色の固体 (1 . 63 g、88 %) として得た。

【0191】

【数66】

30

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.97 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.86 (d, 2H, J=8.1), 7.63 (d, 2H, J=8.1), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.13 (t, 1H, J=7.0), 4.41 (q, 2H, J=7.0), 2.47 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 382.44 (M+1).

40

【実施例67】

【0192】

エチル 4 - [(2 - アミノエチル)アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (67) の合成

一般手順 E に従い、またエチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (65) とアセトアミド (18 mg、0 . 30 mmol) から出発して、粗生成物を HPLC によって精製した後、化合物 67 を白色の固体として得た (56 mg、73 %)。

50

メチル)スルホニル]オキシ} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 5 0 m g、0 . 3 8 mm o l) とエタン - 1 , 2 - ジアミン (2 7 . 4 m g、0 . 4 5 mm o l) から出発して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 極性が漸増するヘキサン / 酢酸エチル混合物) によって精製した後、化合物 6 7 を淡黄色の固体として得た (8 4 . 7 m g、7 3 %) 。

【 0 1 9 3 】

【 数 6 7 】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm):

7.83-7.78 (d, 2H, J= 8.1), 7.25-7.19 (d, 2H, J= 8.1), 4.25 (q, 2H, J= 7.0), 3.70 (t, 2H, J= 5.9), 2.39 (s, 3H), 1.90 (brs, 2H), 1.38 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: = 306.2 (M+1).

10

【 実施例 6 8 】

【 0 1 9 4 】

エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8) の合成

一般手順 E に従い、エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 g、0 . 2 4 0 mm o l) と N - メチルエタン - 1 , 2 - ジアミンから出発して、化合物 6 8 を黄色の粉末 (6 0 m g、7 4 %) として得た。

20

【 0 1 9 5 】

【 数 6 8 】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.90 (d, 2H, J= 8.6), 7.41 (d, 2H, J= 8.6),

4.30 (q, 2H, J=7.3), 3.84 (q, 2H, J=5.9), 2.99 (t, 2H, J=2.9), 2.57 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 381.96 (M+41), 340.92 (M+1), 309.81 (M-30), 294.73 (M-45).

10

【 実施例 6 9 】

【 0 1 9 6 】

エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9) の合成

一般手順 E に従い、またエチル 2 - (4 - クロロベンゼン) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 2 g、0 . 2 9 mm o l) と N - エチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (2 5 . 4 m g、0 . 3 5 mm o l) から出発して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 極性が漸増するヘキサン / 酢酸エチル混合物) によって精製した後、化合物 6 9 を淡黄色の固体として得た (7 5 m g、7 0 %) 。

30

【 0 1 9 7 】

【 数 6 9 】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.90 (d, 2H, J= 8.6), 7.41 (d, 2H, J= 8.6), 5.08 (brs, 1H), 4.30 (q, 2H, J=7.0), 3.93 (q, 2H, J=5.9), 3.02 (t, 2H, J=5.9), 2.89 (t, 2H, J=7.3), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, J=7.0), 0.96 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 368.95 (M+1).

40

【 実施例 7 0 】

【 0 1 9 8 】

エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チ

50

アゾール-5-カルボキシレート(70)の合成

表題化合物は、一般手順Eに従い、またエチル2-[4-クロロフェニル]-4-{[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(220mg、0.53mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物70を淡黄色の油状物として得た(124mg、72%)。MS(ES¹⁺) m/z: 326.78 (M+1).

【実施例71】

【0199】

エチル4-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(71)の合成

表題化合物は、一般手順Eに従い、またエチル2-[4-メチルフェニル]-4-{[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(203mg、0.51mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物71を白色がかった固体として収率81%で得た(132mg)。MS(ES¹⁺) m/z: 320.55 (M+1).

【実施例72】

【0200】

エチル4-[[(2-アミノエチル)アミノ]-2-[2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(72)の合成

表題化合物は、一般手順Eに従い、またエチル2-[2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(188mg、0.35mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物72を白色の固体として収率61%で得た(95mg)。MS(ES¹⁺) m/z: 436.41 (M+1).

【実施例73】

【0201】

エチル4-[[(2-アミノエチル)アミノ]-2-[2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(73)の合成

表題化合物は、一般手順Eに従い、またエチル2-[2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(156mg、0.29mmol)から出発して調製した。HPLC精製後、化合物73を濃黄色の油状物として得た(72mg、56%)。MS(ES¹⁺) m/z: 436.37 (M+1).

【実施例74】

【0202】

エチル2-(4-クロロフェニル)-4-{[2-(シクロペンチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(74)の合成

化合物42について記載した一般手順に従い、またエチル4-(2-アミノエチルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(0.5g、1.53mmol)とシクロペンタンカルボアルデヒド(166mg、1.69mmol)から出発して、化合物74を黄色の油状物として得た(447mg、74%)。

【0203】

【数70】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.91 (d, 2H, J=8.12), 7.42 (d, 2H, J=8.12), 6.99 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.70 (br s, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.61-1.31 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, J=7.03); MS(ES¹⁺) m/z 394.95 (M+1).

10

20

30

40

50

【実施例 7 5】

【0204】

エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (75) の合成

一般手順 E に従い、5 - (エトキシカルボニル) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (145 mg, 0.38 mmol) と 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタンアミン (51.4 mg, 0.45 mmol) から出発して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 極性が漸増するヘキサン / 酢酸エチル混合物) によって精製した後、化合物 75 を黄色の固体として得た (83 mg, 63 %)。

【0205】

【数 71】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS)

δ (ppm): 7.72-7.64 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.35 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 346.41 (M+1).

【実施例 7 6】

【0206】

エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (76) の合成

一般手順 E に従い、5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (0.15 g, 0.33 mmol) と フェニルメタンアミン (43 mg, 0.40 mmol) から出発して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 極性が漸増するヘキサン / 酢酸エチル混合物) によって精製した後、化合物 76 を黄色の固体として得た (96 mg, 76 %)。

【0207】

【数 72】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.74-7.64 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 6H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, J=7.03), 1.34 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 357.41 (M+1).

【実施例 7 7】

【0208】

エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (77) の合成

一般手順 E に従い、5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (0.15 g, 0.33 mmol) と (ベンゾ [d] [1 , 3] デオキソール - 5 - イル) メタンアミン (60 mg, 0.40 mmol) から出発して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 極性が漸増するヘキサン / 酢酸エチル混合物) によって精製した後、化合物 77 を黄色の固体として得た (82 mg, 62 %)。

【0209】

10

20

30

40

【数73】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS)

δ (ppm): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 1.46 (s, 1H), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 401.61 (M+1).

【実施例78】

【0210】

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (78) の合成 10

一般手順 E に従い、5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (0 . 15 g, 0 . 33 mmol) と (ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (43 mg, 0 . 40 mmol) から出発して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 極性が漸増するヘキサン / 酢酸エチル混合物) によって精製した後、化合物 78 を黄色の固体として得た (81 mg, 69 %)。

【0211】

【数74】

20

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, J=7.03), 1.36 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 358.53 (M+1).

【実施例79】

【0212】

4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (79) の合成

表題化合物は、一般手順 D に従い、またエチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 67 (93 mg, 0 . 30 mmol) から出発して調製した。化合物 79 を白色の固体として得た (68 mg, 81 %)。 30

【0213】

【数75】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, J=8.1), 7.22 (d, 2H, J=8.1), 3.20 (t, 2H, J=6.9), 2.80 (t, 2H, J=6.9), 2.39 (s, 3H). MS (ES¹⁺) m/z: 277.8 (M+1).

40

【実施例80】

【0214】

4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (80) の合成

一般手順 D に従い、またエチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 71 (89 mg, 0 . 27 mmol) から出発して、化合物 80 を白色の固体として得た (74 mg, 91 %)。 MS (ES¹⁺) m/z: 292.8 (M+1) .

【実施例81】

【0215】

50

4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 1) の合成

一般手順 D に従い、またエチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) から出発して、化合物 8 1 を白色の固体として得た (8 0 m g 、 8 8 %) 。 M S (E S ¹ +) m / z : 2 8 2 . 4 (M + 1) .

一般手順 F

【実施例 8 2】

【0 2 1 6】

4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 2) の合成 10

5 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 4 8 の 3 0 m M 溶液に、1 当量の N a O H を加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。減圧下で蒸発にかけた後、化合物 8 2 をナトリウム塩の形態で単離した (1 9 m g 、 9 5 %) 。

【0 2 1 7】

【数 7 6】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

7.89-7.82 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 5.42 (s, 2H).

20

【実施例 8 3】

【0 2 1 8】

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 3) の合成

手順 F に従い、また 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 4 3 から出発して、化合物 8 3 を白色の固体として得た (5 4 m g 、 9 5 %) 。

【0 2 1 9】

【数 7 7】

30

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.83

(d, 2H, J=7.0), 7.52 (d, 2H, J=7.6), 7.41(d, 2H, J=7.0), 7.33 (d, 2H, J=7.6), 5.59 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

【実施例 8 4】

【0 2 2 0】

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 4) の合成 40

一般手順 F に従い、また 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 4 5 (0 . 2 g 、 0 . 5 2 6 m m o l) から出発して、化合物 8 4 を黄色の固体として得た (2 1 2 m g 、 9 5 %) 。

【0 2 2 1】

【数 7 8】

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.89 (d, 2H, J=8.65), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.42 (d, 2H, J=8.65), 5.47 (s, 2H).

50

【実施例 8 5】

【0222】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (85) の合成

一般手順 F に従い、また 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 51 (0 . 16 g, 0 . 421 mmol) から出発して、化合物 85 を黄色の固体として得た (170 mg, 96 %)。

【0223】

【数79】

10

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.89-7.78 (m, 3H, J=8.65), 7.61 (d, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, J=8.65), 5.47 (s, 2H).

【実施例 8 6】

【0224】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (86) の合成

一般手順 F に従い、また 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 53 (0 . 4 g, 1 . 11 mmol) から出発して、化合物 86 を白色の固体として得た (421 mg, 89 %)。

20

【0225】

【数80】

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.85-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 2H, J=8.11), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, J=8.11), 5.55 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

【実施例 8 7】

30

【0226】

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (87) の合成

一般手順 F に従い、またエチル 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 54 (70 mg, 0 . 179 mmol) から出発して、化合物 87 を白色の固体として得た (69 mg, 92 %)。

【0227】

【数81】

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.80-7.67 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.59 (s, 2H).

40

【実施例 8 8】

【0228】

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (88) の合成

一般手順 F に従い、またエチル 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 g, 0 . 255 mmol) から出発して、化合物 88 を黄色の固体として得た (100 mg, 98 %)。

【0229】

50

【数82】

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.69-7.40 (m, 7H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.44 (s, 2H).

【実施例89】

【0230】

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリ-4-(ベンジルオキシ)-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(89)の合成

化合物36について記載した一般手順に従い、また(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキサノール(91mg、0.58mmol)と4-(ベンジルオキシ)-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボニルクロリド(0.1g、0.29mmol)(対応する酸をトルエン中にてSOCl₂(3.0当量)で処理して得たもの)から出発して、HPLCによって精製した後、化合物89を透明な油状物として得た(116mg、87%)。

【0231】

【数83】

¹H-NMR (アセトン-d₆)

δ (ppm): 7.94-7.91 (d, 2H, J=7.8), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 5.69-5.58 (s, 2H), 4.84 (dt, 1H, J¹=10.8, J²=4.3), 2.41 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 7H), 0.80 (d, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 465.34 (M+1).

【実施例90】

【0232】

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリ-4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(90)の合成

大気圧下、(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリ-4-(ベンジルオキシ)-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート89(0.1g、0.21mmol)の無水THF溶液を、Pd/Cの存在下で1時間水素化した。次いで混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物90を透明な油状物として得た(75mg、95%)。

【0233】

【数84】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.02 (bs, 1H), 7.90 (d,

2H, J=8.1), 7.34-7.26 (m, 2H), 5.02-4.87 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 1H), 0.97-0.82 (m, 10H); MS (ES¹⁺) m/z: 375.09 (M+1); 236.76 (M-136).

【実施例91】

【0234】

エチル2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(91)の合成

一般手順Cに従い、またエチル4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート8(0.1g、0.35mmol)とクロロ(メト

10

20

30

40

50

キシ)メタン(56mg、0.70mmol)から出発して、化合物91を白色の固体として得た(110mg、96%)。

【0235】

【数85】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.94 (d, 2H, J=8.6), 7.45 (d, 2H, J=8.6), 5.67 (s, 2H), 4.43 (q, 2H, J=7.0), 3.6 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ESI⁺) m/z: 328.85 (M+1), 256.67 (M-72), 297.74 (M-72+41).

10

【実施例92】

【0236】

2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(92)の合成

一般手順Dに従い、またエチル2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート91(0.1g、0.3mmol)から出発して、化合物92を白色の固体として得た(86mg、95%)。

【0237】

【数86】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.92 (d, 2H, J=8.6), 7.43 (d, 2H, J=8.6), 5.42 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z: 299.74 (M+1).

20

【実施例93】

【0238】

2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(93)の合成

N₂雰囲気下において、2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸92(80mg、0.28mmol)を0℃で無水CH₂C₁₂(10mL)に溶解させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.41mmol、68mg)を同じ温度で加えた。混合物を室温に温め、40分間攪拌した。気体NH₃を混合物中にバブルし、反応の経過をLC-MS分析によってモニターした。反応の終盤に、混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をアセトンで摩碎した。得られる沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液：極性が漸増するジクロロメタン/メタノール混合物)によって精製した。化合物93を白色の固体として得た(77mg、78%)。

30

【0239】

【数87】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=8.1), 7.41 (d, 2H, J=8.6), 6.98 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z: (ESI⁺) = 300 (M+1), 282 (M-18), 252 (M-48).

40

【実施例94】

【0240】

2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル(94)の合成

50

250mLの三口丸底フラスコに、温度計を備え付け、火炎乾燥し、N₂および2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド93(450mg、1.5mmol)の無水CH₂Cl₂(8mL)溶液を装入した。この溶液にDMSO(284μL、4.0mmol)を加え、得られる淡黄色の溶液を-78に冷却した。次いで、(COCl)₂(270μL、3.2mmol)の無水CH₂Cl₂(2mL)溶液を滴下した。15分後、-78で搅拌しながら、混合物にEt₃N(892μL、6.4mmol)を滴下した。出発材料の消費を完了させるために、続いて、DMSO(284μL、4.0mmol)、(COCl)₂(270μL、3.2mmol)、およびEt₃N(500μL、3.5mmol)を1時間間隔で加える必要があった。水(20mL)を加えて反応を失活させ、混合物を室温に温め、水層を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機相を合わせてブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/アセテート 9/1~1/1)によって精製すると、94が淡黄色の固体として得られた(270mg、74%)。

【0241】

【数88】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ (ppm):

7.86 (d, 2H, J=7.6), 7.45 (d, 2H, J=7.6), 5.59 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

20

【実施例95】

【0242】

2-(4-クロロフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール-4-オール(95)の合成

2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル94(55mg、0.14mmol)、アジ化ナトリウム(10mg、0.16mmol)、塩化亜鉛(19mg、0.14mmol)、および8mLの水を、25mLの丸底フラスコの中で混合した。反応混合物を100で72時間激しく搅拌した。出発材料が消費された後、6N HCl(100μL)および酢酸エチル(7mL)を加え、固体が存在しなくなり、水層がpH1に達するまで搅拌を続けた。追加の酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2×10mL)で再び抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。分取HPLC精製後、化合物95を淡黄色の固体として得た(28mg、75%)。

30

【0243】

【数89】

¹H-NMR(dmso-d₆) δ (ppm): 16.2 (br s, 1H), 13.0 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=8.6), 7.62 (d, 2H, J=8.6); MS (ES¹⁺) m/z: 278.8 (M+1), 231.8 (M+41), 235.6 (M-28).

【実施例96】

40

【0244】

2-(4-クロロフェニル)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール-4-オール(96)の合成

25mLの三口丸底フラスコに、温度計を備え付け、火炎乾燥し、N₂および2-(4-クロロフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール-4-オール95(40mg、0.14mmol)のTHF(10mL)溶液を装入した。この溶液に、シリングでピリジン(12μL、0.14mmol)を加えた。得られる混合物を0に冷却し、30分間搅拌した。温度を5未満に保ちながら、シリングでヨウ化メチル(34μL、0.17mmol)を滴下した。滴下後、氷浴を取り外し、すべての出発材料が消費されるまで、溶液を室温で搅拌した。反応混合物を酢酸エチル(15mL)で希釈し

50

、0において0.5N HCl(10mL)で反応を慎重に失活させた。溶液を室温に温め、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2×10mL)で再び抽出した。有機層を合わせて無水Mg₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる黄色の固体を分取HPLCによって精製して、化合物96を淡黄色の固体として得た(27mg、65%)。

【0245】

【数90】

¹H-NMR(dmso-d₆) δ(ppm): 11.98(br s, 1H), 7.99(d, 2H, J=8.6), 7.62(d, 2H, J=8.6), 3.91(s, 3H); MS(ES¹⁺) m/z: 294.75(M+1).

10

【実施例97】

【0246】

2-(3-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-オール(97)の合成

化合物96について記載した手順に従い、2-(3-フルオロフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-オールから出発して、化合物97を濃黄色の油状物として単離した(73mg、47%)。

【0247】

【数91】

¹H-NMR(dmso-d₆) δ(ppm): 11.79(br s, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.46-7.39(m, 1H), 3.82(s, 3H); MS(ES¹⁺) m/z: 278.18(M+1).

20

【実施例98】

【0248】

2-(4-クロロフェニル)-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-4-オール(98)の合成

2-(4-クロロフェニル)-4-(メトキシメトキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル94(0.25g、0.890mmol)の無水トルエン(10mL)溶液に、Et₃Al(122μL、0.89mmol)の無水トルエン溶液を滴下し、得られる混合物を室温で20分間攪拌した。アセトヒドラジド(0.165g、2.22mmol)を加え、(TLCおよびLC-MS分析によって確認して)出発材料が完全に消費されてしまうまで、混合物を90で6時間加熱した。混合物をトルエン(10mL)で希釈し、分液漏斗に移し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して褐色の油状物を得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。油状物をトルエン(10mL)に溶解させ、マイクロ波対応バイアルに加え、170で20分間マイクロ波を照射した。出発材料が消費された後、2mLの6N HClを加え、激しい攪拌を1時間続けた。有機層を単離し、水層を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせて蒸発にかけ、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル 90:10~70:30)によって精製して、98を透明な油状物として得た(125mg、48%)。

30

【0249】

【数92】

¹H-NMR(dmso-d₆) δ(ppm): 12.11(br s, 1H), 12.98(br s, 1H), 7.99(d, 2H, J=7.6), 7.62(d, 2H, J=7.6), 2.25(s, 3H); MS(ES¹⁺) m/z: 293.74(M+1).

40

【実施例99】

【0250】

2-(3-フルオロフェニル)-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-

50

3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (99) の合成

化合物98について記載した手順に従い、また2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリルから出発して、シリカゲルでのフラッショクロマトグラフィー ($C H_2 C l_2 / C H_3 O H$ 90 : 10) にかけた後、化合物99をかすかに赤色の油状物として単離した (97 mg, 31%).

【0251】

【数93】

1H -NMR ($dmso-d_6$) δ (ppm): 11.93 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); MS (ES $^{+}$) m/z: 277.27 (M+1).

10

【実施例100】

【0252】

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (100) の合成

マイクロ波対応バイアルに、2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル94 (250 mg, 0.89 mmol)、酢酸 (5 mL)、ヒドロキシルアミン (117 mg, 3.56 mmol)、および2 , 2 - デジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ディオン (メルドラム酸) (131 mg, 0.91 mmol) を装入した。混合物に130 °C で10分間マイクロ波を照射し、次いで10 mLの水で失活させ、沈殿を濾過し、真空中にて50 °C で乾燥させた。得られた固体を6 N HCl (5 mL) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に溶解させ、1時間攪拌した。2つの相を分離用漏斗に入れて分離し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物100を濃黄色の固体として得た (107 mg, 41%).

【0253】

【数94】

1H -NMR ($dmso-d_6$) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H, $J=7.5$), 7.51 (d, 2H, $J=7.6$), 2.55 (s, 3H); MS (ES $^{+}$) m/z: 294.50 (M+1), 316.7 (M+Na).

30

【実施例101】

【0254】

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (101) の合成

化合物100について記載した実験手順に従い、また2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリルから出発して、化合物101を白色の固体として単離した (177 mg, 52%).

40

【0255】

【数95】

1H -NMR ($dmso-d_6$) δ (ppm): 11.81 (br s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); MS (ES $^{+}$) m/z: 278.27 (M+1).

40

50

【実施例 102】

【0256】

3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (102) の合成

表題化合物は、一般手順 C に従い、また 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール 101 (221 mg, 0.8 mmol) と 1 - クロロ - 4 - (クロロメチル) ベンゼン (0.16 g, 1.00 mmol) から出発して調製した。化合物 102 を濃赤色の油状物として得た (234 mg, 73 %)。

【0257】

【数96】

¹H-

NMR (¹DMSO-d₆) δ (ppm): 7.83-7.79 (d, 2H, J=7.6), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, J=7.4), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 402.8 (M+1).

【実施例 103】

【0258】

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (103) の合成

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 1 (0.43 g, 1.68 mmol) を CH₂Cl₂ (15 mL) に溶かした冷却した溶液 (0) に、 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (CDI, 275 mg, 1.70 mmol) を加えた。 0 で 1 時間攪拌した後、アセトヒドラジド (124 mg, 1.68 mmol) およびジアゾビシクロ - [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU, 260 μL, 1.68 mmol) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。冰 / AcOH (200 μL, 3.5 mmol) を加え、反応混合物を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈した。有機層を飽和 NH₄Cl (2 × 10 mL) および水 (2 × 10 mL) で洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して未精製残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 : 5) によって精製した後、 N' - アセチル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボヒドラジドが淡黄色の油状物として得られた。マイクロ波対応バイアルにおいてこの化合物をポリリン酸 (5 mL) に溶解させ、 150 で 40 分間マイクロ波を照射した。溶液を冰 / 水混合物に加え、沈殿を濾過し、水で洗浄した。沈殿した固体を真空中にて 50 で乾燥させて、化合物 103 を白色がかった固体として得た (182 mg, 37 %)。

【0259】

【数97】

¹H-NMR (¹DMSO-d₆) δ (ppm): 11.89 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=7.6), 7.51 (d, 2H, J=7.4), 2.65 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 294.50 (M+1), 316.7 (M+Na).

【実施例 104】

【0260】

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (104) の合成

表題化合物は、化合物 103 について記載した実験手順に従い、また 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 3 から出発して調

10

20

30

40

50

製した。化合物 104 を黄色の油状物として単離した (109 mg、59%)。

【0261】

【数98】

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 11.79 (br s, 1H), 7.63-7.79 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 2.61 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 278.27 (M+1).

【実施例 105】

【0262】

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (105) の合成

オープン乾燥したマイクロ波対応バイアルを排気し、アルゴンを再充填し、最後にベンズアミド (0.3 g、2.48 mmol) 、プロモプロパン二酸ジエチル (1.27 μL、7.44 mmol) 、および無水 DMSO (3 mL) を装入した。反応バイアルを密閉し、マイクロ波反応器に入れ、(TLC および GC 分析によって確認して) 出発材料が完全に消費されるまで、250 で 2 時間照射した。未精製材料を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (3 × 10 mL) で洗浄した。有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 : 5) によって精製して、化合物 105 を無色の油状物として得た (83%)。

【0263】

【数99】

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, J=7.03), 1.42 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) 234.33 (M+1).

【実施例 106】

【0264】

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (106) の合成

表題化合物は、化合物 105 について記載した実験手順に従い、また 3 - フルオロベンズアミドから出発して調製した。化合物 106 を黄色の油状物として単離した (99 mg、59%)。

【0265】

【数100】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=7.57), 7.49-7.30 (m, 2H), 4.40 (q, 2H, J=7.03), 1.52 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 252.18 (M+1).

【実施例 107】

【0266】

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (107) の合成

表題化合物は、化合物 105 について記載した実験手順に従い、また p - トリルベンズアミドから出発して調製した。化合物 107 を白色がかった油状物として単離した (39

10

20

30

40

50

m g、79%）。

【0267】

【数101】

¹H-NMR (CDCl₃,

TMS) δ (ppm): 11.94 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=7.6), 7.26 (d, 2H, J=7.6), 4.62 (q, 2H, J=7.0), 2.41 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 248.25.

【実施例108】

10

【0268】

エチル4-[（4-クロロベンジル）オキシ]-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート（108）の合成

一般手順Cに従い、またエチル4-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート105（0.55g、2.67mmol）と1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン（1.074g、6.67mmol）から出発して、化合物108を白色の固体として得た（0.8g、81%）。

【0269】

【数102】

20

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83-7.48 (m, 5H), 7.35 (d, 2H, J=7.5), 7.27 (d, 2H, J=7.6), 5.31 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=7.03), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 358.80 (M+1), 380.77 (M+Na).

【実施例109】

【0270】

エチル4-[（4-クロロベンジル）オキシ]-2-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート（109）の合成

一般手順Cに従い、またエチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート106（1.10mg、0.43mmol）から出発して、化合物109を白色の粉末として得た（1.14mg、71%）。

【0271】

【数103】

¹H-

NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, J=7.6), 7.26 (d, 2H, J=7.6), 5.53 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, J=7.03), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 376.66 (M+1).

40

【実施例110】

【0272】

エチル4-[（4-クロロベンジル）オキシ]-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート（110）の合成

一般手順Cに従い、またエチル4-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート107（0.98mg、0.39mmol）から出発して、化合物110を白色の粉末として得た（1.14mg、79%）。

【0273】

【数104】

¹H-NMR

(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.82 (d, 2H, J= 7.6), 7.49 (d, 2H, J= 7.6), 7.23 (d, 2H, J= 7.6), 7.19 (d, 2H, J= 7.6), 5.32 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, J= 7.03), 2.39 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, J= 7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 372.72 (M+1).

【実施例111】

【0274】

エチル2-フェニル-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]オキシ}-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート(111)の合成

10

化合物36について記載した手順に従い、またエチル4-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート105 (67mg, 0.28mmol) から出発して、化合物111を無色の油状物として得た (77mg, 67%)。

【0275】

【数105】

¹H-NMR

(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.73 - 7.51 (m, 5H), 7.47 (d, 2H, J= 7.5), 7.35 (d, 2H, J= 7.6), 4.37 (q, 2H, J= 7.13), 1.48 (t, 3H, J= 7.11); MS (ES¹⁺) m/z: 406.28 (M+1).

20

【実施例112】

【0276】

4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(112)の合成

表題化合物は、一般手順Dに従い、またエチル4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート108 (123mg, 0.34mmol) から出発して調製した。化合物112をかすかに黒ずんだ油状物として得た (99mg, 88%)。

【0277】

【数106】

30

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 12.12 (br s, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 5H),

7.41 (d, 2H, J= 8), 7.34 (d, 2H, J= 7.6), 5.61 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 330.68 (M+1).

【実施例113】

【0278】

4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(113)の合成

40

表題化合物は、一般手順Dに従い、またエチル4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート109 (88mg, 0.23mmol) から出発して調製した。化合物113を白色の固体として得た (70mg, 86%)。

【0279】

【数107】

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 11.91 (br s, 1H), 7.81 - 7.50 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, 2H, J= 7.6), 7.26 (d, 2H, J= 7.6), 5.63 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 348.62 (M+1).

50

【実施例 114】

【0280】

4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (114) の合成

表題化合物は、一般手順Dに従い、またエチル4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート110 (0 . 12 g, 0 . 32 mmol) から出発して調製した。化合物114を白色がかった固体として得た (98 mg, 89 %)。

【0281】

【数108】

10

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.89 (d, 2H, J=7.6), 7.53 (d, 2H, J=7.6), 7.41 (d, 2H, J=7.5), 7.33 (d, 2H, J=7.6), 5.43 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 344.66 (M+1).

【実施例 115】

【0282】

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (115) の合成

表題化合物は、化合物100について記載した実験手順に従い、また2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボニトリル (76 mg, 0 . 25 mmol) から出発して調製した。化合物115を淡黄色の油状物として得た (54 mg, 79 %)。

20

【0283】

【数109】

¹H-NMR (dmso-d₆) δ (ppm): 12.1 (br s, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 2.51 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 262.21 (M+1).

30

【実施例 116】

【0284】

3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (116) の合成

表題化合物は、実験手順Bに従い、また2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (115) (98 mg, 0 . 37 mmol) から出発して調製した。化合物116を黄色の油状物として得た (88 mg, 61 %)。

【0285】

【数110】

40

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.77 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z 386.78 (M+1).

【実施例 117】

【0286】

エチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレート (117) の合成

2 - アミノマロン酸ジエチル塩酸塩 (2 . 28 g, 10 . 8 mmol) のCH₂Cl₂

50

(40 mL) 溶液に、トリエチルアミン(3.4 mL、24 mmol)および塩化4-メチルベンゾイル(1.59 mL、12.0 mmol)を加え、得られる混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液(20 mL)、1M HCl(20 mL)、および水(20 mL)で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を蒸発させて、中間体ジエチル[〔4-メチルベンゾイル〕アミノ]プロパンジオエートを黄色の固体(96%)として得た。

【0287】

ジエチル[〔4-メチルベンゾイル〕アミノ]プロパンジオエート(3.08 g、10.5 mmol)をTHF(50 mL)に溶解させた。Lawesson試薬(3.0 g、7.4 mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液：極性が漸増するヘキサン/酢酸エチル混合物)によって精製して、中間体ジエチル{〔(4-メチルフェニル)カルボノチオイル〕アミノ}プロパンジオエート(85%)を得た。

【0288】

ジエチル{〔(4-メチルフェニル)カルボノチオイル〕アミノ}プロパンジオエート(2.47 g、8.00 mmol)をジオキサン(35 mL)に溶解させ、塩化ホスホリル(0.5 mL、5 mmol)を加えた。混合物にマイクロ波(250 W、100)を15分間照射し、その後、真空中で溶媒を除去した。アセトニトリルで摩碎して化合物117を得た(1.67 g、84%)。

【0289】

【数111】

10

20

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.93 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H, J=7.3), 7.21 (d, 2H, J=7.3), 4.58 (q, 2H, J=7.0), 2.37 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 264.30 (M+1).

【実施例118】

【0290】

2-(3-フルオロフェニル)-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-オール(化合物番号118)の合成

この化合物は、以下で述べる手順に従って合成した。

30

1. エチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(中間体1)の調製

マイクロ波対応バイアルにおいて、市販の3-フルオロベンゼンカルボチオアミド(3.95 mg、2.55 mmol)およびプロモプロパン二酸ジエチル(435 μL、2.55 mmol)をエタノール(8 mL)に溶解させた。混合物に100で30分間照射した。減圧下で溶媒を除去し、アセトニトリル中で摩碎した後、エチル2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボキシレートを黄色の固体として得た(4.76 mg、70%)。

【0291】

【数112】

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (br s), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.5), 1.40 (t, 3H, J=7.5); MS (ES¹⁺) m/z: 268 (M+1).

【0292】

2. 2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(中間体2)の調製

中間体1(4.76 mg、1.78 mmol)をジオキサン(5 mL)に溶解させ、2 mLの塩酸水溶液(37%)を加えた。混合物を80で16時間加熱した。真空中で溶媒

50

を除去した後、粗生成物を HPLC によって精製して、2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸を白色の固体として得た (0 . 3 15 g、74%)。

【0293】

【数113】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.2 (br s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H); MS (ES⁺) m/z: 238 (M-1).

10

【0294】

3 . 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド (中間体3) の調製

中間体2 (130 mg、0 . 54 mmol) を無水CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させ、0 °で1,1' - カルボニルジイミダゾール (135 mg、0 . 81 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌し、30分間攪拌した。気体NH₃を混合物中にバブルし、LC - MS分析によって反応の経過をモニターした。反応の終盤に、混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をアセトンで摩碎した。得られる固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液としてCH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) によって精製した。2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミドを白色の固体として得た (101 mg、78%)。

【0295】

【数114】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.25 (br s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H); MS (ES⁺) m/z: 239 (M+1).

【0296】

4 . 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (中間体4) の調製

50 mLの一段丸底フラスコに、中間体3 (101 mg、0 . 42 mmol) の無水CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液を装入し、塩化トリクロロアセチル (94 μL、0 . 84 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、水 (8 mL) を加えて反応を失活させ、CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。有機相を集めてブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン / �酢酸エチル 90 : 10) によって精製すると、中間体4が淡黄色の固体として得られた (60 mg、65%)。

【0297】

【数115】

30

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.05 (br s), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H); MS (ES⁺) m/z: 221 (M+1).

40

【0298】

5 . 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (中間体5) の調製

マイクロ波対応バイアルに、中間体4 (60 mg、0 . 27 mmol) および2 mLのN - メチルピロリドン / AcOH (5 : 2 v/v) 溶液を装入した。次いで、アジ化ナト

50

リウムの 5 . 2 M 溶液 (1 3 0 μ L、 0 . 6 8 mmol) を加え、得られる混合物に 2 2 0 で 5 分間照射した。 1 0 mL の水で反応を失活させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで再び二回抽出した。有機層を合わせて無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。分取 HPLC 精製後、 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オールを白色の固体 (6 1 mg、 8 6 %) として得た。

【 0 2 9 9 】

【 数 1 1 6 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.30 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H); MS (ES¹⁺) m/z: 264 (M+1).

10

【 0 3 0 0 】

6 . 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物 1 1 8) の調製

2 5 mL の一首丸底フラスコに、 1 0 mL のアセトニトリルに溶解させた中間体 5 (1 5 0 mg、 0 . 5 7 mmol) を装入した。溶液にトリエチルアミン (7 9 μ L、 0 . 5 6 mmol) およびヨウ化エチル (9 1 μ L、 1 . 1 4 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。アセトニトリルを蒸発させ、未精製材料を水で希釈し、酢酸エチル (2 × 1 5 mL) で洗浄した。有機層を合わせて無水 Mg₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる 2 種の N - エチル位置異性体を分取 HPLC によって分離した。化合物 1 を淡黄色の固体として得た (6 6 mg、 4 0 %)。

20

【 0 3 0 1 】

【 数 1 1 7 】

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.00 (br s, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 4.75 (q, 2H, J=7.5), 1.50 (t, 3H, J=7.5); MS (ES¹⁺) m/z: 292 (M+1).

50

【 実施例 1 1 9 】

【 0 3 0 2 】

in vitro 活性の評価

a . ヒト TRPM8 を発現させる陽性クローンのクローン化、配列決定、形質移入、および選択

30

FLIPR TETRA での高処理スクリーニングが可能になるように最適化された、 TRPM8 受容体拮抗薬を特定するための細胞系機能検定を、 HEK293 細胞において、蛍光カルシウム感受性色素を用いた安定純粋クローンの選択および機能特性決定によって展開した。

【 0 3 0 3 】

TRPM8 を、 p c DNA 3 哺乳動物発現ベクターのいくつものクローン化部位にクローン化し、得られた構築物 p c DNA 3 / h TRPM8 の配列を十分に検証し、 HEK293 細胞系への形質移入に使用した。 TRPM8 遺伝子が安定して形質移入された HEK293 細胞を、最小必須培地において維持した。細胞には、電気穿孔法によって p c DNA 3 / h TRPM8 ベクターを形質移入し、次いで、 0 . 8 mg / ml の G418 を含有する培地で 1 0 ~ 1 5 日間選別した。

40

【 0 3 0 4 】

以下の市販化合物を TRPM8 チャネル参照化合物として使用して、 HEK293 / h TRPM8 細胞系を、作動薬と拮抗薬両方の活性について試験した。

活性化薬：メントール (SIGMA カタログ番号 M 2 7 7 2) WS - 3 、 (N - エチル - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキサンカルボキサミド) (SIGMA 力

50

タログ番号 W 3 4 5 5 0 1)

遮断薬 : カプサゼピン (S I G M A カタログ番号 C 1 9 1)

実験作業は、 F L I P R 機器を使用して実施した。

【 0 3 0 5 】

機能クローンは、 F L I P R ^{3 8 4} において、 1 mM メントールに対する反応に基づき選択した。最も反応した 2 つのクローンを選択し、 1 細胞 / ウェルの細胞密度で希釈し、 F L I P R ^{3 8 4} において 1 mM のメントールを用いて分析した。

【 0 3 0 6 】

カルシウム依存的蛍光シグナルを使用して、 T R P M 8 受容体を、 参照作動薬であるメントールに対する反応について分析した。

10

【 0 3 0 7 】

受容体の薬理学を検証し、作動薬の用量反応曲線および E C ₅₀ 値を求めるために、 H E K / T R P M 8 クローン上での電位固定配置において、パッチクランプ記録も取得した。 H E K 2 9 3 細胞は、室温で維持し、 1 . 5 ~ 2 . 5 M の抵抗を有する先端熱加工したホウケイ酸ガラスピペットを使用して、薬物適用後の電流を記録した。メントールの適用により、選択された H E K / h T R P M 8 クローンにおいて、用量依存的な内向きの電流が誘発された (E C ₅₀ 計算値 = 5 8 μ M) 。形質移入されていない H E K 2 9 3 細胞では、メントールによって誘発された電流は記録されなかった。

【 0 3 0 8 】

メントールの作動薬反応に対するカプサゼピンの拮抗薬活性を求め、異なる実験日全体にわたる拮抗薬反応の安定性を検証するために、選択された T R P M 8 クローンを、不定濃度 (1 0 0 n M ~ 3 1 6 μ M) の拮抗薬の存在下、 2 4 時間後に F L I P R ^{3 8 4} で分析した。選択されたクローンは、拮抗薬活性の非常に良好な安定性および再現性を示した (I C ₅₀ 計算値 = 2 0 μ M) 。

20

【 0 3 0 9 】

要約すると、最良のクローンを、次の項目について特性決定した。

1 - 薬理学 : 異なる実験にわたる作動薬 E C ₅₀ および拮抗薬 I C ₅₀ の決定

2 - 最適細胞密度および播種時間

3 - D M S O 感受性

4 - リガンド安定性

30

5 - パッチクランプ分析

b . T R P M 8 拮抗薬特定のためのスクリーニング準備

以下の市販化合物をリガンドとして使用した。

活性化薬 : C o o l i n g A g e n t 1 0 (高砂、 C A S 番号 8 7 0 6 1 - 0 4 - 9)

遮断薬 : カプサゼピン (S I G M A カタログ番号 D _ 5 8 7 9)

実験作業は、 F L I P R T E T R A 機器を使用して実施した。

【 0 3 1 0 】

T R P M 8 遺伝子をしっかりと形質移入した H E K 2 9 3 細胞を、最小必須培地において維持した。

【 0 3 1 1 】

3 8 4 ウェルマイクロタイタープレートフォーマットにおいて、 C a ^{2 +} 動員に依存的な蛍光シグナルを使用して、 T R P M 8 細胞系を、化合物ライブラリーに対する反応について分析した。分析は、 F L I P R T E T R A (M D C) を使用し、 I C C D カメラを用いて実施した。

40

【 0 3 1 2 】

検定の実施には、次の 3 枚のマイクロタイタープレートの使用が必要となった。

1 . 検定プレート - 次のとおりに色素を添加し、調製した細胞を含有する

ポリ - D - リシンでコーティングされた 3 8 4 ウェルマイクロタイタープレートにおいて、細胞を、完全培地 (2 5 μ l / ウェル) に 1 5 0 0 0 c / ウェルで播いた。

【 0 3 1 3 】

50

播いてから 24 時間後、細胞プレートをマイクロプレートウォッシャーにより Tyrode 検定緩衝液で洗浄し、10 μL の Tyrode 検定緩衝液を各ウェルに残した。

【0314】

次いで、CyBi（登録商標）ウェルピペットで、細胞に、10 μL / ウェルの Fluo-4 NW 色素溶液を添加した。各ボトルの Fluor 4 - NW 色素（Molecular Probes カタログ番号 F36206、成分 A）を 8mL の Tyrode 検定緩衝液に再懸濁し、100 μL の水溶性プロベネシド（Molecular Probes カタログ番号 F36206、成分 B）を補充した。

【0315】

色素を添加した細胞プレートを、室温で 1 時間インキュベートした。

10

2. 化合物希釈プレート（図 1）- 次のとおりに調合された、希釈された試験化合物を含有する

列 1：最終 0.5% DMSO を加えた検定緩衝液を含有するウェル

列 2：初回注入時最大シグナル対照（最大反応：EC₁₀₀、100 μM の Cooling Agent 10）と初回注入時最小シグナル対照（最終 0.5% DMSO を加えた検定緩衝液）が交互になっているウェル

列 3 ~ 22：最終 0.5% DMSO を加えた検定緩衝液を含有するウェル。これらのウェルに、試験する化合物を 3 倍濃度で加えた。

列 23：最終 0.5% DMSO を加えた検定緩衝液中次回注入時最大シグナル対照（検定緩衝液）と次回注入時最小シグナル対照（拮抗薬カプサゼピン、IC₁₀₀、50 μM）が交互になっているウェル

20

列 24：最終 0.5% DMSO を加えた検定緩衝液中最終濃度 50 μM、25 μM、6.25 μM、3.15 μM、1.56 μM、780 nM、309 nM の 8 濃度のカプサゼピン（拮抗薬）を二連で含有するウェル

3. 活性化薬プレート（図 2）- 次のとおりに調合された、EC₈₀ の作動薬 Cooling Agent 10 を含有する

列 1：検定緩衝液中最終濃度 100 μM、31.6 μM、10 μM、3.16 μM、1 μM、316 nM、100 nM、31.6 nM の 8 濃度の用量反応の二通りの Cooling Agent 10（作動薬）。

列 2 ~ 24：EC₈₀（3 倍濃度、検定緩衝液中最終 20 μM）の Cooling Agent 10（作動薬）。

30

【0316】

試験は、次のステップを含む手順に従って実施した。

1. 化合物プレートのウェルに含まれるサンプルを、FLIPR TETRA によって、検定プレートの対応するウェルに加え、その結果、列 3 ~ 22 において、検定プレートの細胞に試験化合物が 3 倍濃度で加えられた。検定ウェルにおいて混合は行わず、発光した蛍光のシグナルを 300 秒間記録した。

2. 活性化薬プレートのウェルに含まれるサンプルを、FLIPR TETRA によって、検定プレートの対応するウェルに加え、その結果、検定プレートの列 3 ~ 22 に、試験化合物に加えて作動薬化合物が加えられた。発光した蛍光のシグナルを 180 秒間記録した。

40

【0317】

列 1、2、23 および 24 は、対照として使用した。詳細には、「初回注入時最大シグナル対照」は、EC₁₀₀ での Cooling Agent 10 作動薬反応を示し、「次回注入時最大シグナル対照」は、予め注入された検定緩衝液存在下での EC₈₀（10 μM）の作動薬を示し、「初回注入時最小シグナル対照」は、検定緩衝液注入に相当し、「次回注入時最小シグナル対照」は、予め注入された IC₁₀₀（50 μM）の参照拮抗薬カバゼピン存在下での EC₈₀（20 μM）の作動薬を示す。

【0318】

図 3 は、表 IV のすべての化合物で得られた典型的な動的反応のグラフである。

50

【0319】

ターゲット活性化（TA）相の間、EC₈₀の参照作動薬の注入により、CAにおける検定緩衝液が予め注入された最大シグナル対照ウェルでは蛍光シグナルが増大したが、最小シグナル対照ウェルでは、参照阻害薬カブサゼピンが予め注入されていたために、反応が完全に阻害された。

【0320】

検定の目標は、TRPM8活性の拮抗薬を見出すことであり、この目的のために、TA相の間の蛍光シグナルの変化を測定した。

【0321】

いくつかのパラメータをコンピューターで計算し、分析した（Z'係数、プレート間のばらつき、プレート内のはらつき、日にちごとのばらつき、拮抗薬用量反応およびIC₅₀の決定、作動薬用量反応およびEC₅₀の決定）。 10

【0322】

拮抗薬用量反応およびIC₅₀の決定に関しては、カブサゼピン（参照拮抗薬）を対照として含め、検定したすべての化合物のIC₅₀値を算出した。

【0323】

化合物1～118を試験し、すべてが30 μMより小さいIC₅₀値を示し、特に、化合物番号1、2、5、8、9、27、36、41、43、67、68、70、83、84は、10 μMより小さいIC₅₀値を特徴とし、化合物番号10および45は、それぞれ1 μMおよび0.0002 μMに相当するIC₅₀値を示した。 20

c. カルシウム流入検定

化合物番号10および45がTRPM8拮抗薬として作用する能力を、カルシウム流入検定でも評価した。以下の実験手順を使用して、7濃度（0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、および10 μM）の化合物10、45および118の効果をTRPM8に関して評価した。

【0324】

チャネルを陽性対照作動薬としてのメントールで活性化し、試験化合物がこのシグナルを阻害する能力を調べ、陽性対照拮抗薬2-APB（inserrire dettagli composto）と比較した。陽性対照作動薬（10 μMのメントール）の存在下で惹起されたシグナルを100%に設定し、陽性対照拮抗薬（200 μMの2-APB）存在下でのシグナルを0に設定した。化合物10、45および118のpIC₅₀値は、それぞれ、9.7、6、および7.7であった。試験化合物平均値が陽性対照作動薬平均値から3標準偏差以上大きく離れていた場合、値を有意とみなした。 30

【実施例120】

【0325】

in vivo活性の評価

a. 等容性膀胱モデル

雌のラットをウレタンで麻酔した。尿管を結紮し、切断した。尿管を結紮する前に、カテーテルを尿道から膀胱に挿入した。膀胱を、最初に、5分毎に3回、0.1 mgの化合物番号10もしくは45を含有するsolution/NMP溶液（2:1 w/w）100 μLまたは媒体100 μLで満たし、次いで、律動的膀胱収縮（RBC）が起こるまで、5分毎に100 μLの生理食塩水で満たした。最大体積3 mLを注ぎ込んだ。RBCが出現した後1時間30分の間、膀胱内圧を追跡した。各群について、期間全体の間、限界体積（TV）、排尿頻度（MF）、および排尿の振幅（AM）を測定した。化合物10で処置した群では、限界値（TV）が、1.5 mLの体積に達し、溶媒で処置した群に比べて有意に増大したのに対し、媒体群では、すべてのラットでRBCが起り、平均体積は0.7 ± 0.09 mLであった。化合物10は、AMを変化させなかった。（90分間測定した）合計MFに対する影響は認められなかった。 40

【0326】

両方の分子が、律動的膀胱収縮および排尿頻度の抑制において、等容性モデルで有意な

50

有効性を示した。詳細には、化合物 10 (静脈内 10 mg / kg) による全身処置では、実験の最初の 30 分で約 36 % と排尿頻度 (MF) が有意に減少した。一方、膀胱内経路により 2.3 mg / ラットで投与したとき、化合物 10 は、膀胱を生理食塩水で満たすことにより誘発した継続的な RBC を完全に止めた。加えて、化合物 10 (2.3 mg / ラット) および化合物 45 (0.3 mg / ラット) は、限界体積 (膀胱収容量と同等) を有意に増大させ、媒体群の体積 0.7 ± 0.9 mL と比較すると、より大きい体積 1.5 ~ 3.0 mL に達した。どちらの化合物も、基底値と比較したとき、排尿の振幅 (AM) を変化させておらず、これら化合物が排尿反射の求心路に選択的であり、遠心性経路には影響を及ぼさないことが示唆される。

b. 痛痛の慢性収縮モデル - 化合物 10 および 45

10

雄の Sprague-Dawley ラットを使用した。ペントバルビタール麻酔下で、坐骨神経を中大腿レベルで露出させた (Bennett GJ ら、Pain. 33 : 87 ~ 107, 1988)。4 本の結紮糸で左後脚の坐骨神経を緩く縛って、神経損傷によって引き起こされる疼痛を増強させた。手術から 18 日後に、8 本の手動式 von Frey モノフィラメント一式 (0.4, 0.6, 1, 2, 4, 6, 8, および 15 g) を使用して機械アロディニアを評価し、基底反応を記録した。

【0327】

19 日目に体重を記録し、化合物 10 および 45 を 10 mg / kg の用量で静脈内経路により投与した。投薬してから 60, 120、および 180 分後、足引っ込み閾値 (PWT) の評価によって機械アロディニアを試験し、次式に従って最大可能効果 % (MPE) を算出した。

20

【0328】

【数 118】

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{(試験のLogPWT-投薬前ベースラインの平均LogPWT)}}{\text{(Log(15)-投薬前ベースラインの平均logPWT)}} * 100$$

【0329】

30

機械アロディニアを処置の 1 日前および投薬後 2 時間の時点で試験した。媒体対照と試験化合物処置群を比較するのに、一方向 ANOVA に続いて Dunnett 検定を適用した。* p < 0.05 を有意とみなす。

【0330】

化合物 10 および 45 は、CCI ラットにおいて投薬後 2 時間の時点で有意な抗アロディニア活性を示した (図 4 を参照されたい)。

【実施例 121】

【0331】

化合物 118 についての in vivo 活性の評価

疼痛の慢性収縮モデル

40

動物

雄の Wistar ラット (220 ~ 250 g, Harlan, イタリア国) を使用した (n = 60)。動物は、使用する前に、温度 (22 ± 1)、湿度 (60 ± 10 %)、および明るさ (1 日 12 時間) が制御された部屋に少なくとも 1 週間収容した。ラットを偽群、対照群、および処置群に無作為に分け、1 群あたり 10 匹の動物を使用した。動物実験はすべて、Italian Council (D.L.no. 116 of January 27, 1992) および European Communities Council (Directive of November 24, 1986, 86/609 / EEC) の関連指針を遵守した。

薬物処置

50

化合物118(10mg/kg、5mg/ml、0.5ml/静脈内/ラット)を、10%soluto1-HS15とN-メチルピロリドン(NMP)(SOLUTOL:NMP 2:1w/v)、および90%リン酸緩衝溶液(PBS)1倍に溶解させ、坐骨神経を結紮してから3日、7日、および14日目に投与した。投薬後1時間および3時間の時点で抗アロディニア効果を評価した。対照動物には、媒体のみ(0.5ml/静脈内/ラット、10%soluto1-NMPおよび90%PBS)を与えた。

神経因性疼痛の経慢性絞縮傷(CCI)モデル

BennettおよびXie [Bennett G.J.およびXie Y.K.、*Peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man*、*Pain*、(1988)33:87~107]が記載している方法に従い、坐骨神経を結紮することにより、神経因性疼痛挙動を誘発した。簡潔に述べると、ラットを麻酔し(100mg/kgのケタミンおよび10mg/kgのキシラジン、腹腔内)、大腿二頭筋を貫通する鈍的切開によって、左坐骨神経を大腿レベルで露出させた。坐骨神経三叉部の近位で、約12mmの神経を、付着する組織から外し、4本の結紮糸で、神経弓上の循環が保たれるように、約1mm間隔で緩く縛った。こうして侵害された神経の長さは、6~8mmであった。動物を回復させ、手術の翌日から使用した。偽群動物は、手術したが結紮していないラットである。

機械アロディニア

感覚または機械アロディニア発症の変化について評価するために、Dynamic Plantar Aesthesiometer(DPA、Ugo Basile、イタリア国)を使用して、触覚刺激に対する感受性を測定した。動物が自由に歩行できるが、跳躍はできないようにした、金属メッシュ床にプラスチック製ドームが被せられたチャンバーに、結紮がなされた動物を入れた。次いで、後足の足底中央の皮膚において機械刺激を伝えた。カットオフを50gに定め、力を増大させる速度(増強期間)を20秒に設定した。DPAにより、足が引っ込められた時点の力、および足引っ込め潜時が自動的に記録される。1実験期間あたり、各足を2回試験した。この実験には、特別ないかなる事前訓練も必要でなく、環境および実験手順への順化期間だけが必要となった。試験は、結紮前(0日)、次いで結紮後3日目、7日目、および14日目に、同側(結紮された)と対側(結紮していない)両方の足において実施した。

冷アロディニア

冷感受性は、足の背側表面にアセトンを適用した後の足引っ込め反応の回数として測定した。結紮がなされた足の背側表面に、細いポリエチレン管に接続されたシリングで1滴のアセトン(15~20)を適用したが、その間ラットは、金属メッシュ上で立ち上がっていた。足の背側表面にアセトンを塗り広げた後の活発な足引っ込め反応を、冷アロディニアの徵候とみなした。基底反応は、処置前の日(2日、6日、および13日)に測定した。データは、約5分間隔で実施した3回の測定の平均±SEMである。

統計分析

データはすべて、平均±SEMとして示した。データの解析は、GraphPad Prism 4.01を使用して行った。統計分析は、適宜、2方向ANOVA、続いて、多重比較についてはBonferroni検定によって行った。統計的有意性は、p<0.05に設定した。

結果

神経性傷害(nerve-induced injury)後7日目に化合物118(10mg/kg)を静脈内投与すると、投薬後1時間で冷アロディニアおよび機械アロディニアが有意に弱められた。得られた結果は、予想どおり、冷刺激に対する化合物1の活性が機械刺激に対する活性に比べて高いことを反映していた(それぞれ、39%の阻害および26%の阻害)。

【0332】

手術後14日目には、化合物118の阻害活性は、機械刺激に関して阻害を認めること

20

30

40

50

ができなかったものの、冷刺激に関しては投薬後 1 時間で依然として統計学的に有意であり（52 %の抑制）、一方、参照化合物は、冷アロディニアと機械アロディニアの両方に對して統計学的に有意な阻害効果を維持した（投与後 1 時間の時点ではそれぞれ 51 %および 26 %）。

【実施例 122】

【0333】

選択性分析

この研究の目的は、放射リガンド結合検定を使用して、HEK293 細胞またはCHO 細胞中に発現させたクローニングヒトGPCR（Gタンパク質共役受容体）に対する化合物 10 および 45 の *in vitro* での影響を評価することであった（化合物濃度 = 10 μ M）。

【0334】

各実験について 3 通りの実験を行った。

【0335】

各検定について、適切な参照化合物の濃度反応曲線を、各実験において作成した。シンチレーションカクテル Microscint 20 (PerkinElmer) を加えた後、マイクロプレートシンチレーション カウンター TopCount NXT (PerkinElmer) によって、サンプル放射能含有量を測定した。カウンターで評価された 1 分あたりの原子壊変は、カウンターを使用して見出されたものの約 15 倍の高さであった。データは、対照結合値に対する百分率（%B）として示し、10 μ M で %B が 7 20 5 %より低いとき、試験化合物阻害を有意とみなした。

【0336】

【表1】

表I

受容体	化合物10(%B)	化合物45(%B)
ヒトムスカリンM ₂ 受容体	90	96
ヒトムスカリンM ₃ 受容体	98	95
ヒトアドレナリンβ ₁ 受容体	82	90.53
ヒトアドレナリンβ ₂ 受容体	88	93
ヒトアドレナリンα _{1A} 受容体	100	96
ヒトアドレナリンα _{2A} 受容体	100	100
ヒトセロトニン5-HT _{1A} 受容体	100	100
ヒトヒスタミンH ₁ 受容体	99.3	100
ヒトヒスタミンH ₂ 受容体	90	93.2
ヒトカンナビノイドCB ₂ 受容体	102	86.7
ヒトプラジキニンB ₁ 受容体	91	99.6
ヒトドーパミンD _{2S} 受容体	100	100
ヒトドーパミンD ₃ 受容体	87	97.2

10

20

30

【0337】

表Iから指摘することが可能であるように、どちらの化合物も、疼痛制御に関与することがよく知られている、選択された広範なG P C R（ムスカリンM₃、C B₂、B K₁、およびアドレナリンを始めとする）に対して結合を示さない。こうしたデータは、観察された、化合物10、45および118、一般には本発明のすべての化合物のin vivo効果が、TRPM8の遮断に強く依存したことの裏付けとなる。

【0338】

潜在的な選択性の問題により明確に対処するために、10、45および118について、どちらも痛覚に関与するTRPV1およびTRPV4イオンチャネルに対して、逆検定(counter assay)を実施した(Jhaveri MDら、2005.Eur.J.Neurosci.22(2):361~70、Brierley SMら、2008.Gastroenterology.2008 Jun;134(7):2059~69)。

40

【0339】

各試験化合物がTRPV1の拮抗薬として作用する能力を、カルシウム流入検定で評価した。陽性対照作動薬(0.1 μMのカプサイシン)の存在下で惹起されたシグナルを100%に設定し、拮抗薬(5 μMのルテニウムレッド)存在下でのシグナルを0に設定した。試験物の正規化阻害%を以下の表に示す。試験化合物平均値が陽性対照作動薬平均値から3標準偏差以上大きく離れていた場合、値を有意とみなした。

【0340】

50

並行して、各試験化合物がTRPV4の拮抗薬として作用する能力を、カルシウム流入検定で評価した。陽性対照作動薬(10μMのGSK1016790A)の存在下で惹起されたシグナルを100%に設定し、拮抗薬(5μMのルテニウムレッド)存在下でのシグナルを0に設定した。試験物の正規化阻害%を以下の表に示す。試験化合物平均値が陽性対照作動薬平均値から3標準偏差以上大きく離れていた(すなわち、プレート1については31.70%阻害、プレート2については24.60%阻害より大きい)場合、値を有意とみなした。

【0341】

【表2】

表II

化合物 (10uMおよび1uM)	試験濃度	正規化 阻害%(TRPV1)	正規化 阻害%(TRPV4)
10	1	1.2	2.0
	10	2.3	8.9
45	1	3.1	5.1
	10	6.3	3.1
118	1	1.2	2.0
	10	2.3	8.9

【0342】

データから、分子10、45および118のTRPV1およびTRPV4両方に対する高い選択性が著しく強調され、したがってその選択性的作動機序が立証される。

【実施例123】

【0343】

ADE評価

化合物10および45の薬動学的プロファイルを評価した。結果を表IIIに要約する。

【0344】

10

20

30

【表3】

表III

化合物10								
Log D	10μMでのCYP(阻害%)		10μMでのhERG結合	1μMでのミクロソーム安定性(残存%)		t _{1/2} ラット静脈内(分)	血漿タンパク質結合(10μMでの%)	
1.59	1A2	<5	影響なし	ラット	4 5	50	ラット	98
	2C9	<5		ヒト	5 5		ヒト	97
	2C19	<5						
	2D6	<5						
	3A4	<5						
化合物45								
Log D	10μMでのCYP(阻害%)		10μMでのhERG結合	10μMでの血漿安定性(残存%)		t _{1/2} ラット静脈内(分)、F(%)	血漿タンパク質結合(10μMでの%)	
2.7	1A2	<5	影響なし	ラット	9 5	240, 60	ラット	99
	2C9	<5		ヒト	1 0		ヒト	99
	2C19	<5						
	2D6	<5						
	3A4	<5						

【0345】

3つの分子すべてが、最大濃度10 μMで、いずれのヒトシトクロムアイソフォームに對しても影響を示さず、したがって、潜在的な薬物間相互作用が除外された。

【0346】

加えて、hERGチャネルに対しての影響は認められず、したがって、臨床開発の際の潜在的な心臓毒性の影響が除外された。

【0347】

化合物10および118は、log D値が低いために、特に泌尿器障害の治療において、腹腔内、静脈内、および膀胱内の適用が要求されるとき、とりわけ好適となる。同時に、血漿半減期が比較的長く（4時間）、経口生物学的利用能が高い（F = 60%）ため、これら化合物は、炎症性疼痛および神経因性疼痛のような慢性疾患の治療に理想的な候補となりうるはずである。

【0348】

10

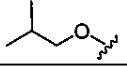
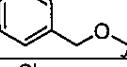
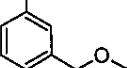
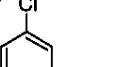
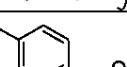
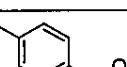
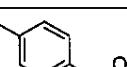
20

30

40

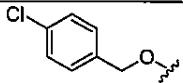
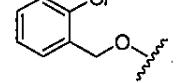
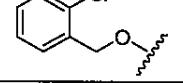
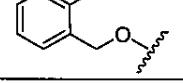
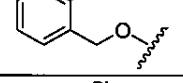
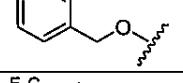
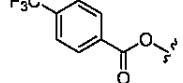
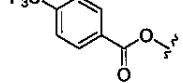
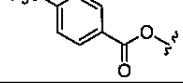
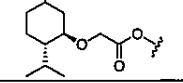
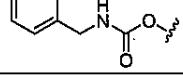
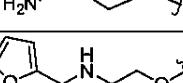
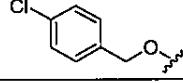
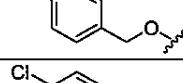
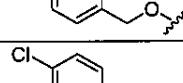
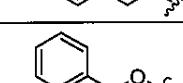
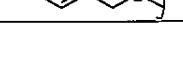
【表4-A】

表IV

化合物	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	S	OH	COOH	H	p - Cl
2	S	OH	COOH	H	p - CH ₃
3	S	OH	COOH	H	m - F
4	S	OH	COOH	H	p - F
5	S	OH	COOCH ₃	H	H
6	S	OH	COOCH ₃	2-F	4-F
7	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
8	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - Cl
9	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - CH ₃
10	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	m - F
11	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - F
12	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	
13	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - N(CH ₃) ₂
14	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	m - Cl
15	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	m - (2-CF ₃ - C ₆ H ₅)
16	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	m - (2-F - C ₆ H ₅)
17	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - (2-CF ₃ - C ₆ H ₅)
18	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - (2 - F - C ₆ H ₅)
19	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p-(2-F-OC ₂ H ₅ C ₆ H ₅)
20	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - (4-F-O-CH ₂ C ₆ H ₅)
21	S	F ₃ CSO ₂ O	COOCH ₂ CH ₃	H	p - F
22	S	OCH ₃	COOCH ₂ CH ₃	H	p - CH ₃
23	S		COOCH ₂ CH ₃	H	p - CH ₃
24	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
25	S		COOCH ₂ CH ₃	H	p - Cl
26	S		COOCH ₂ CH ₃	H	m - F
27	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
28	S		COOCH ₂ CH ₃	H	m - Cl
29	S		COOCH ₂ CH ₃	H	p - CH ₃

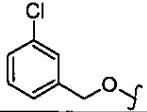
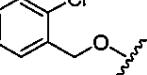
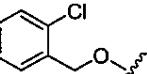
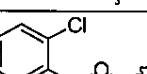
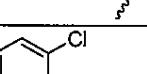
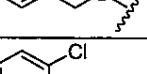
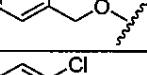
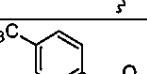
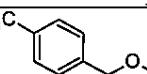
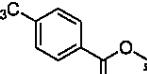
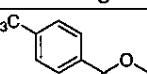
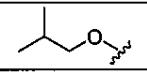
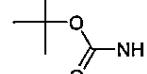
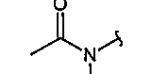
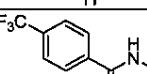
【0 3 4 9】

【表 4 - B】

30	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F
31	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
32	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - F
33	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
34	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - Cl
35	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
36	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
37	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F
38	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
39	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
40	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
41	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
42	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
43	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃
44	S		COOH	H	H
45	S		COOH	H	<i>p</i> - Cl
46	S		COOH	H	<i>m</i> - Cl
47	S		COOH	H	H

【 0 3 5 0 】

【表 4 - C】

48	S		COOH	H	<i>m</i> - F
49	S		COOH	H	H
50	S		COOH	H	<i>p</i> - F
51	S		COOH	H	<i>p</i> - Cl
52	S		COOH	H	<i>m</i> - Cl
53	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃
54	S		COOH	H	<i>m</i> - F
55	S		COOH	H	H
56	S		COOH	H	<i>m</i> - F
57	S		COOH	H	H
58	S		COOH	H	<i>m</i> - F
59	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃
60	S	OCH ₃	COOH	H	<i>p</i> - CH ₃
61	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃
62	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - F
63	S	NH ₂	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - F
64	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
65	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃

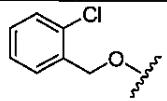
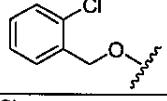
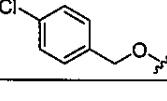
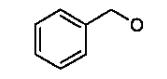
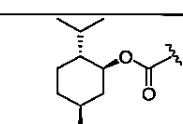
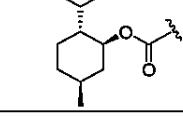
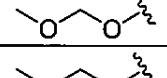
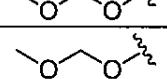
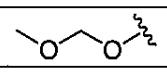
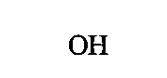
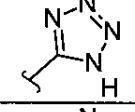
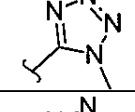
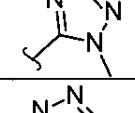
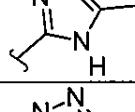
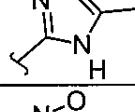
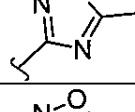
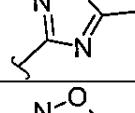
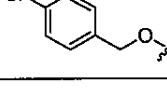
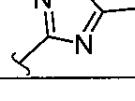
【0 3 5 1】

【表4-D】

66	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃	
67	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃	
68	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl	
69	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl	10
70	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl	
71	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃	
72	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - (2-CF ₃ -C ₆ H ₅)	
73	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - (2-CF ₃ -C ₆ H ₅)	
74	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl	20
75	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H	
76	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F	
77	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F	
78	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F	30
79	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃	
80	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃	
81	S		COOH	H	<i>m</i> - F	
82	S		COONa	H	<i>m</i> - F	40
83	S		COONa	H	<i>p</i> - CH ₃	
84	S		COONa	H	<i>p</i> - Cl	
85	S		COONa	H	<i>p</i> - Cl	

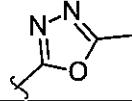
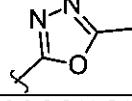
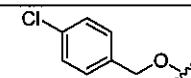
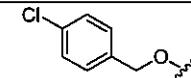
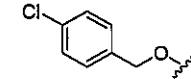
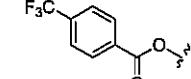
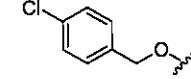
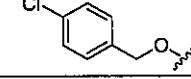
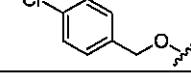
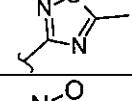
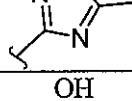
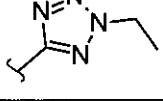
【0 3 5 2】

【表4-E】

86	S		COONa	H	<i>p</i> - CH ₃
87	S		COONa	H	<i>m</i> - F
88	S		COONa	H	<i>m</i> - F
89	S			H	<i>p</i> - CH ₃
90	S	OH		H	<i>p</i> - CH ₃
91	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
92	S		COOH	H	<i>p</i> - Cl
93	S		C(O)NH ₂	H	<i>p</i> - Cl
94	S		CN	H	<i>p</i> - Cl
95	S	OH		H	<i>p</i> - Cl
96	S	OH		H	<i>p</i> - Cl
97	S	OH		H	<i>m</i> - F
98	S	OH		H	<i>p</i> - Cl
99	S	OH		H	<i>m</i> - F
100	S	OH		H	<i>p</i> - Cl
101	S	OH		H	<i>m</i> - F
102	S			H	<i>m</i> - F

【0353】

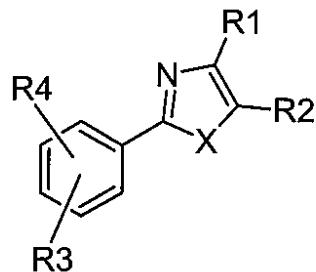
【表 4 - F】

103	S	OH		H	p - Cl
104	S	OH		H	m - F
105	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
106	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	m - F
107	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	p - CH ₃
108	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
109	O		COOCH ₂ CH ₃	H	m - F
110	O		COOCH ₂ CH ₃	H	p - CH ₃
111	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
112	O		COOH	H	H
113	O		COOH	H	m - F
114	O		COOH	H	p - CH ₃
115	O	OH		H	m - F
116	O			H	m - F
117	S	OCOCH ₂ CH ₃	OH	H	p - CH ₃
118	S	OH		H	m - F

本発明の態様態様 1

TRPM 8 の活性と関連する疾患の予防および / または治療において使用するための、
式 I を有する化合物：

【化 2】



10

20

30

40

50

および薬学的に許容されるその塩[式中、Xは、SまたはOから選択され、R₁は、

-OR₅ [R₅は、H; C₁~C₄アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンジル、(ハロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-ベンジルカルバモイル、少なくとも1つのC₁~C₃アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、(C₁~C₃アルコキシ)メチル、C₁~C₃アルカノイル、およびCH₂CH₂NHR₆から選択され、

R₆は、Hおよび(フラン-2-イル)メチルから選択される] 10

-NHR₇ [R₇は、H、tert-ブトキシカルボニル、C₁~C₃アルカノイル、(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-フェニルアミノカルボニル、CH₂R₈から選択され、

R₈は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、ピリジン-3-イル、(ビロリジン-1-イル)メチル、-CH₂NHR₉から選択され、

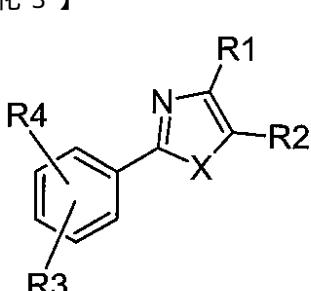
R₉は、H、C₁~C₃アルキル、およびシクロアルキルから選択される]

からなる群から選択され、R₂は、-COOR₁₀

[R₁₀は、H、C₁~C₃アルキルおよび少なくとも1つのC₁~C₃アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシカルボニルから選択される] 20

-OH; -CONH₂; CN、-テトラゾール-5-イルまたは1-(C₁~C₃アルキル)テトラゾール-5-イル、-5-(C₁~C₃アルキル)1,2,4トリアゾール-3-イル、-5-(C₁~C₃アルキル)1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、-5-(C₁~C₃アルキル)1,3,4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択され、R₃は、FまたはHから選択され、

R₄は、H、CH₃、ハロゲン、ジメチルアミノ、ピリジン-4イル、フェニル、2-または4-(ハロ)ペニル、2-または4-(トリフルオロメチル)フェニル、ならびに2-および/または4-ハロベンジルオキシから選択される] 30

態様2医薬として使用するための式Iの化合物：【化3】および薬学的に許容されるその塩[式中、Xは、SまたはOから選択され、R₁は、

-OR₅ [R₅は、H; C₁~C₄アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンジル、(ハロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、N-ベンジルカルバモイル、少なくとも1つのC₁~C₃アルキル基で置換されているシクロヘキシリオキシアセトイル、(C₁~C₃アルコキシ)メチル、C₁~C₃アルカノイル、およびCH₂CH₂NHR₆から選択され、

10

20

30

40

50

ルカノイル、および $\text{C}_2\text{H}_2\text{NHR}_6$ から選択され、

R_6 は、H および (フラン - 2 - イル) メチルから選択される]、

- NHR_7 [R_7 は、H、tert-ブトキシカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルカノイル、(4 - トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - フェニルアミノカルボニル、 CH_2R_7 から選択され、

R_8 は、フェニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール、ピリジン - 3 - イル、(ビロリジン - 1 - イル) メチル、- CH_2NHR_8 から選択され、

R_9 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、およびシクロアルキルから選択される]
からなる群から選択され、

R_2 は、

10

- COOR_{10}

[R_{10} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルおよび少なくとも 1 つの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシルから選択される]、

- OH; - CONH₂; CN、

- テトラゾール - 5 - イルまたは 1 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) テトラゾール - 5 - イル、2 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) テトラゾール - 5 イル、

5 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) 1, 2, 4 トリアゾール - 3 - イル、

- 5 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 イル、

5 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル

からなる群から選択され、

20

R_3 は、F または H から選択され、

R_4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、ジメチルアミノ、ピリジン - 4 イル、フェニル、2 - または 4 - (ハロ) ペニル、2 - または 4 - (トリフルオロメチル) フェニル、2 - および / または 4 - ハロベンジルオキシから選択され、

但し、X が S である場合において、

R_1 が OH であり、 R_2 が COOH であるとき、 R_4 は、芳香族環上でメタ位にある C_1 ではなく、

R_1 が OH であり、 R_2 が COOH であるとき、 R_3 と R_4 は、同時に H であることはできない]。

態様 3

30

R_3 が F であるとき、 R_3 が、芳香族環のオルト位にあり、 R_4 が、芳香族環のパラ位にある F である、態様 1 または 2 に記載の化合物。

態様 4

R_3 が H であるとき、 R_4 が、芳香族環のパラ位またはメタ位にある、態様 1 または 2 に記載の化合物。

態様 5

R_5 が、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンジル、(トリフルオロメチル) ベンジル、(クロロ) ベンジル、(トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - ベンジルカルバモイル、少なくとも 1 つの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基で置換されているシクロヘキシルオキシアセトイル、(メトキシ) メチル、プロパノイル、および - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_6$ から選択され、

40

R_6 が、H および (フラン - 2 - イル) メチルから選択される、態様 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 6

R_7 が、H、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、(4 - トリフルオロメチル) ベンゾイル、N - フェニルアミノカルボニル、 CH_2R_8 から選択され、

R_8 が、フェニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール、ピリジン - 3 - イル、(ビロリジン - 1 - イル) メチル、- CH_2NHR_9 から選択され、

R_9 が、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、およびシクロペンチルから選択される、態様 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

50

態様 7

R₁₀ が、 H、 C₁ ~ C₃ アルキル、 および 2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシリルから選択される、 態様 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 8

R₄ が、 H、 CH₃、 F、 Cl、ジメチルアミノ、ピリジン - 4 イル、フェニル、2 - F - ペニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - または 4 - ハロベンジルオキシから選択される、 態様 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 9

R₁ が、

OR₅ [R₅ は、 H、ベンジル、(クロロ)ベンジル、(トリフルオロメチル)ベンゾイル、 および CH₂ - CH₂ NH₂ から選択される]、 および
NHCH₂CH₂R₉ [R₉ は、 C₁ ~ C₃ アルキルおよび H から選択される]
から選択される、 態様 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 10

R₂ が COOR₁₀ [R₁₀ は、 H、 C₁ ~ C₃ アルキルから選択される] である、 態様 1 から 9 に記載の化合物。

態様 11

R₃ が H である、 態様 1 から 10 に記載の化合物。

態様 12

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
(1)

4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
(3)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
(4)

メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (5)

メチル 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7)

エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (8)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9)

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (10)

エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (11)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (12)

エチル 2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (13)

エチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (14)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (15)

エチル 2 - (2' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾ

10

20

30

40

50

<u>ール - 5 - カルボキシレート (1 6)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 7)</u>	
<u>エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 8)</u>	
<u>エチル 2 - { 4 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 9)</u>	
<u>エチル 2 - { 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 0)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 1)</u>	10
<u>エチル 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 2)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 3)</u>	
<u>エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 4)</u>	
<u>エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 5)</u>	
<u>エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 6)</u>	20
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 7)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 8)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 0)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 1)</u>	30
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 2)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 3)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 4)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 5)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 6)</u>	40
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 7)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 8)</u>	
<u>エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセトイドオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 0)</u>	50

<u>エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 1)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5)</u>	10
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6)</u>	
<u>4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7)</u>	
<u>4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 0)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 1)</u>	20
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 2)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 3)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 4)</u>	
<u>2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 5)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 6)</u>	30
<u>2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 7)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 8)</u>	
<u>2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 9)</u>	
<u>4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 0)</u>	
<u>2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 1)</u>	40
<u>エチル 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 2)</u>	
<u>エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 塩酸塩 (6 3)</u>	
<u>エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 4)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 5)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3</u>	50

<u>- チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 7)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 0)</u>	
<u>エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 1)</u>	10
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 2)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 4)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 5)</u>	
<u>エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 6)</u>	20
<u>エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 7)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 8)</u>	
<u>4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (7 9)</u>	
<u>4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 0)</u>	
<u>4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 1)</u>	30
<u>4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 3)</u>	
<u>4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 4)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 5)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 6)</u>	40
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 7)</u>	
<u>4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 8)</u>	
<u>(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (8 9)</u>	
<u>(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 0)</u>	50

<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (9 2)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド (9 3)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (9 4)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 5)</u>	10
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 6)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 7)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 8)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 9)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 0)</u>	20
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 1)</u>	
<u>3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 0 2)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 3)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 4)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 5)</u>	30
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 6)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 7)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 8)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 0)</u>	40
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 1)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 3)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 4)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (1 1 5)</u>	50

3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (116)
エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレート (117)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (118)

から選択される、態様 1 に記載の化合物。

態様 1 3

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (1)

10

4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (3)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4)

メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (5)

メチル 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6)

20

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (10)

エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (11)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (12)

エチル 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (13)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (15)

30

エチル 2 - (2' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (16)

エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (17)

エチル 2 - (2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (18)

エチル 2 - { 4 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (19)

エチル 2 - { 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (20)

40

エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (21)

エチル 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (22)

エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (23)

エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (24)

エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (25)

50

<u>エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 0)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 2)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 3)</u>	10
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 4)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 5)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 6)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 7)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 8)</u>	20
<u>エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセトイルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 0)</u>	
<u>エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 1)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3)</u>	30
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6)</u>	
<u>4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7)</u>	
<u>4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8)</u>	40
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 0)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 1)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 2)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 3)</u>	50

<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 4)</u>	
<u>2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 5)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 6)</u>	
<u>2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 7)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 8)</u>	10
<u>2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 9)</u>	
<u>4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 0)</u>	
<u>2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 1)</u>	
<u>エチル 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 2)</u>	
<u>エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 塩酸塩 (6 3)</u>	20
<u>エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 4)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 5)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 7)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8)</u>	30
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 0)</u>	
<u>エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 1)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 2)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)</u>	40
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロペンチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 4)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 5)</u>	
<u>エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 7)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 8)</u>	50

<u>4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (7 9)</u>	
<u>4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 0)</u>	
<u>4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 1)</u>	
<u>4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 3)</u>	10
<u>4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 4)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 5)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 6)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 7)</u>	
<u>4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 8)</u>	20
<u>(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (8 9)</u>	
<u>(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 0)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (9 2)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド (9 3)</u>	30
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (9 4)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 5)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 6)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 7)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 8)</u>	40
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 9)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 0)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 1)</u>	
<u>3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 0 2)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 -</u>	50

<u>イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 3)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2</u>	
<u>- イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 4)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 5)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カ</u>	
<u>ルボキシレート (1 0 6)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カル</u>	
<u>ボキシレート (1 0 7)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール -</u>	10
<u>5 - カルボキシレート (1 0 8)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3</u>	
<u>- オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 -</u>	
<u>オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 0)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 ,</u>	
<u>3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 1)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カ</u>	
<u>ルボン酸 (1 1 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキ</u>	20
<u>サゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 3)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサ</u>	
<u>ゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 4)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3</u>	
<u>- イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (1 1 5)</u>	
<u>3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3</u>	
<u>- オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 1 6)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カル</u>	
<u>ボキシレート (1 1 7)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) -</u>	30
<u>1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 1 8)</u>	
<u>から選択される、態様 2 に記載の化合物。</u>	
<u>態様 1 4</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸</u>	
<u>(1)</u>	
<u>4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (2)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸</u>	
<u>(3)</u>	
<u>2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸</u>	40
<u>(4)</u>	
<u>メチル 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5</u>	
<u>- カルボキシレート (6)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カル</u>	
<u>ボキシレート (1 0)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カル</u>	
<u>ボキシレート (1 1)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボ</u>	
<u>キシレート (1 2)</u>	
<u>エチル 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール</u>	50

- 5 - カルボキシレート (1 3)	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 5)</u>	
<u>エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 6)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 7)</u>	
<u>エチル 2 - (2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 8)</u>	
<u>エチル 2 - { 4 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 9)</u>	10
<u>エチル 2 - { 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 0)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 1)</u>	
<u>エチル 4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 2)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 3)</u>	
<u>エチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 4)</u>	20
<u>エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 5)</u>	
<u>エチル 4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 0)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 2)</u>	30
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 3)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 4)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 5)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 6)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 7)</u>	40
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 8)</u>	
<u>エチル 4 - (2 - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリオキシ) アセトイルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(ベンジルカルバモイル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 0)</u>	
<u>エチル 4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 1)</u>	50

<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { 2 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] エトキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (4 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 3)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 4)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 5)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 6)</u>	10
<u>4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 7)</u>	
<u>4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 8)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (4 9)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 0)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 1)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 2)</u>	20
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 3)</u>	
<u>4 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 4)</u>	
<u>2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 5)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 6)</u>	
<u>2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 7)</u>	30
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 8)</u>	
<u>2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (5 9)</u>	
<u>4 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 0)</u>	
<u>2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロポキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (6 1)</u>	
<u>エチル 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 2)</u>	40
<u>エチル 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート塩酸塩 (6 3)</u>	
<u>エチル 4 - (アセチルアミノ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 4)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 5)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - [(フェニルカルバモイル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チ</u>	50

<u>アゾール - 5 - カルボキシレート (6 7)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 8)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (6 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 0)</u>	
<u>エチル 4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 1)</u>	
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 2)</u>	10
<u>エチル 4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - [2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [2 - (シクロベンチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 4)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 5)</u>	
<u>エチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 6)</u>	
<u>エチル 4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 7)</u>	20
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 8)</u>	
<u>4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (7 9)</u>	
<u>4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 0)</u>	
<u>4 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (8 1)</u>	
<u>4 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 2)</u>	30
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 3)</u>	
<u>4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 4)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 5)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 6)</u>	
<u>4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 7)</u>	40
<u>4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (8 8)</u>	
<u>(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (8 9)</u>	
<u>(1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 0)</u>	
<u>エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1)</u>	50

<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (9 2)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド (9 3)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (9 4)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 5)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 6)</u>	10
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 7)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 8)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (9 9)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 0)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 1)</u>	20
<u>3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 0 2)</u>	
<u>2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 3)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (1 0 4)</u>	
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 5)</u>	
<u>エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 6)</u>	30
<u>エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 7)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 8)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 9)</u>	
<u>エチル 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 0)</u>	
<u>エチル 2 - フェニル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ } - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート (1 1 1)</u>	40
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 2)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 3)</u>	
<u>4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 1 4)</u>	
<u>2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - オール (1 1 5)</u>	
<u>3 - { 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 1 6)</u>	50

エチル 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレート (117)

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (118)

から選択される化合物。

態様 15

搔痒、過敏性腸疾患、冷気誘発性および／または増悪した呼吸器障害、虚血、疼痛、泌尿器障害、卒中、精神障害、および神経変性からなる群から選択される疾患の予防および／または治療において使用するための、態様 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 16

前記疾患が、慢性痛、神経因性疼痛、術後疼痛、がん性疼痛、骨関節炎痛、関節リウマチ疼痛、神経痛、線維筋痛、ニューロパシー、線維筋痛、痛覚過敏、神経損傷、偏頭痛、頭痛、搔痒、過敏性腸疾患、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎、排尿筋過活動、尿失禁、神経性排尿筋過活動、特発性排尿筋過活動、良性前立腺肥大症、下部尿路障害および下部尿路症状、不安、うつ病、ならびに冷気誘発性および／または増悪した肺高血圧、COPD、および喘息から選択される、態様 15 に記載の化合物。

態様 17

薬学的に許容される賦形剤および／または希釈剤と組み合わせて、態様 1 から 16 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物を活性成分として含む医薬組成物。

10

【図 1】

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
A	TYR	EC ₆	TYR																						
B	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
C	TYR	EC ₆	TYR																						
D	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
E	TYR	EC ₆	TYR																						
F	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
G	TYR	EC ₆	TYR																						
H	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
I	TYR	EC ₆	TYR																						
J	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
K	TYR	EC ₆	TYR																						
L	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
M	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
N	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR
O	TYR	EC ₆	TYR																						
P	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR

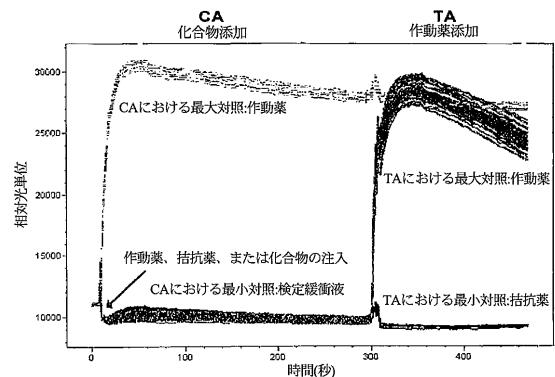
Figure 1

【図 2】

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	EC ₆																							
B	EC ₆																							
C	EC ₆																							
D	EC ₆																							
E	EC ₆																							
F	EC ₆																							
G	AGO	EC ₆																						
H	AGO	EC ₆																						
I	AGO	EC ₆																						
J	AGO	EC ₆																						
K	AGO	EC ₆																						
L	AGO	EC ₆																						
M	AGO	EC ₆																						
N	AGO	EC ₆																						
O	AGO	EC ₆																						
P	AGO	EC ₆																						

Figure 2

【図3】



【図4】

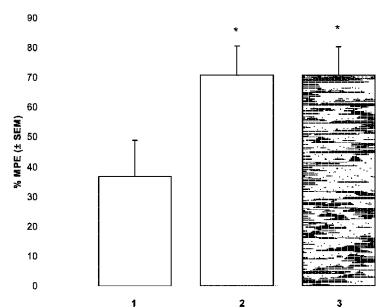


Figure 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 モーリコニー, アレッシオ

イタリア国 イー- 6 7 1 0 0 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ・エッセ. エンネ. チ,
ケア・オブ ドムペ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者 ピアンチーニ, ジャンルーカ

イタリア国 イー- 6 7 1 0 0 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ・エッセ. エンネ. チ,
ケア・オブ ドムペ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者 コラジョイア, サンドロ

イタリア国 イー- 6 7 1 0 0 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ・エッセ. エンネ. チ,
ケア・オブ ドムペ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者 ブランドリーニ, ラウラ

イタリア国 イー- 6 7 1 0 0 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ・エッセ. エンネ. チ,
ケア・オブ ドムペ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者 アラミーニ, アンドレア

イタリア国 イー- 6 7 1 0 0 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ・エッセ. エンネ. チ,
ケア・オブ ドムペ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者 リベラーティ, キアーラ

イタリア国 イー- 2 0 1 3 2 ミラノ, ヴィア・オルジェッティナ 58, バイオメディカル・
サイエンス・パーク, サン・ラッファエーレ, ケア・オブ アクサム・ソチエタ・ペル・アツィオ
ーニ

(72)発明者 ボヴォレンタ, シルヴィア

イタリア国 イー- 2 0 1 3 2 ミラノ, ヴィア・オルジェッティナ 58, バイオメディカル・
サイエンス・パーク, サン・ラッファエーレ, ケア・オブ アクサム・ソチエタ・ペル・アツィオ
ーニ

審査官 新留 素子

(56)参考文献 再公表特許第92/009279(JP, A1)
特開昭53-119889(JP, A)
欧州特許第01321463(EP, B1)
FRANCIS A. J. KERDESKY, ET AL., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1991年, VOL.34, NO.7, PP.2158-2165
O. TSUGE, ET AL., TETRAHEDRON, 1973年, VOL.29, NO.14, PP.1983-1990
STEVEN M. RONKIN, ET AL., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2010年, VOL.20, NO.9, PP.2828-2831
DONALD L. HERTZOG, ET AL., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2006年, VOL.16, NO.18, PP.4723-4727
EDWARD RODDY, ET AL., ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, 2007年, VOL.66, NO.10, PP.1374-1377
ALEXEY P. ILYIN, ET AL., TETRAHEDRON LETTERS, 2006年, VOL.47, NO.15, PP.2649-2653

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
A 61 K
A 61 P
C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)