

(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 I

C O 7 D 277/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)

C O 7 D 277/56 C S P
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 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) 国際出願番号 PCT/EP2012/076147
 (87) 国際公開番号 W02013/092711
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (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 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 315012541
 ドムペ・ファルマチェウティチ・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
 リャ 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

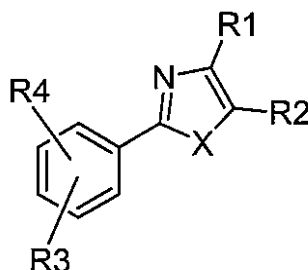
(54) 【発明の名称】 TRPM8拮抗薬

(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、ニューロパチー、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、掻痒、冷氣誘発性呼吸器障害、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】



(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ルオキシアセトイル、(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

10

選択され、
R₈ は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール、ピリジン - 3 - イル、(ピロリジン - 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てもよいシクロヘキシルから選択される]、

- OH ; - CONH₂ ; CN、

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、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)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】

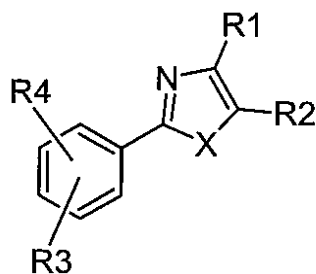
30

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、ニューロパチー、線維筋痛、痛覚過敏、神経損傷、偏頭痛、頭痛、掻痒、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、冷氣誘発性肺高血圧、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、

- OR₅ [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ルオキシアセトイル、(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、(ピロリジン-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-(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、

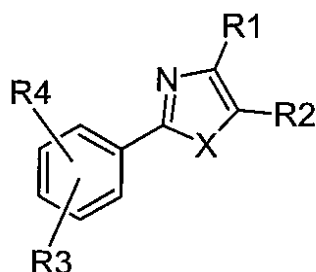
R₃ は、FまたはHから選択され、

R₄ は、H、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)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】

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】



(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ルオキシアセトイル、(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、

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]ジオキサール、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_2 は、

- $COOR_{10}$

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、

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)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。

30

【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ルオキシアセチル、(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、

40

R_8 が、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール、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、Cl、ジメチルアミノ、ピリジン - 4 - イル、フェニル、2

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 1 1】

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 1 2】

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)

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)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)

エチル 2 - (2' - フルオロピフェニル - 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)ピフェニル - 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' - フルオロピフェニル - 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 - 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) 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
ェニル - 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) 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)
- 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)
- 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)
- 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) 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 (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)
- 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) 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 (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)
- 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) 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 (88)
- (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 (89)
- (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 (90)
- 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) 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 (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 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - オール (95)
- 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 (96)
- 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 - 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) 10
- 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 - カルボキシレート (1 0 7) 20
- 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 - カルボン酸 (1 1 2) 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 - 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 - 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) 40

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)

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)

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)

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)

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 ,

10

20

30

40

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) 10
- 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) 20
- 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) 30
- 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) 40
- 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 - 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) 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)

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) 10
- 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) 20
- 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) 30
- 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) 40
- 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) 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 (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 - 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)

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 (1 1 8)

から選択される化合物を含む、医薬。

【請求項 1 4】

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 (1 0)

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 (1 1)

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 (1 2)

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 (1 3)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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) 10
- 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) 20
- 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) 30
- 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) 40
- 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) 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) 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)
- 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)
- 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 (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)
 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)
 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
 ザール - 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
 - 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)
 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 (1 1 8)

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】

【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 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、掻痒、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】

【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、モル浸透圧濃度、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年にクローン化された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、掻痒、過敏性腸疾患、冷氣誘発性および/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關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、冷氣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、ニューロパチー、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、掻痒、過敏性腸疾患、冷氣誘発性および/または増悪した呼吸器障害、たとえば、冷氣誘発性および/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

10

20

30

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】

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】

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。

【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

【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

【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

【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

【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

【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。

【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）が交互になっており、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

10

20

30

40

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（ IC_{100} 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、 EC_{80} （3倍濃度、最終20μMである最高濃度）のCooling Agent 10を含有する。

10

【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、化合物を加えた相を指し、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】

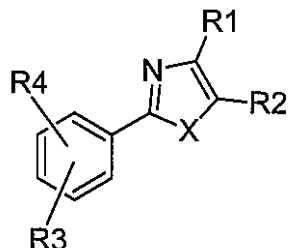
20

【0014】

本発明の第一の主題は、式（I）の化合物：

【0015】

【化1】



30

(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、

R_1 は、

40

- OR_5 [R_5 は、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、（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 $C_1 \sim C_3$ 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、（ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ）メチル、 $C_1 \sim C_3$ アルカノイル、および $CH_2CH_2NHR_6$ 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、 $C_1 \sim C_3$ 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

50

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_2 は、

$-COOR_{10}$

[R_{10} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび少なくとも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ルから選択される]、

- OH ; - $CONH_2$; CN ; - テトラゾール - 5 - イル、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]。

【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、 $C_1 \sim C_4$ 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 $CH_2CH_2NHR_6$ [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 $CH_2CH_2NHR_6$ [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 - 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 から選択されるものでよく、

R_8 は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール、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、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、および 2 - イソプロピル - 5 - シクロヘキシ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、Cl、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、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 Cl 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、

- 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、(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 -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、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、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、(ピロリジン-1-イル)メチル、-CH₂NHR₉ から選択され、

R₉ は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、およびシクロペンチルから選択される] 10
 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2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルオキシカルボニルから選択される]、-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- 20
 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、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。

【0022】

特に好ましい本発明の化合物は、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 30
 イル、CH₂-CH₂NH₂ から選択される]、および

- NHCH₂CH₂R₉ [R₉ は、HおよびC₁ ~ C₃ アルキルから選択される] 30
 から選択される式Iの化合物である。

【0023】

本発明の化合物の中でも特に好ましいのはまた、R₂ が、COOR₁₀ [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。

【0024】

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。

【0025】

上記化合物の中でも特に好ましいのは、

R₁ が、 40

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 40
 イルおよびCH₂-CH₂NH₂ 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 40
 され、

R₂ が、COOR₁₀ [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。

【0026】

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OHであり、R₂がCOOHである場合の上記式Iの化合物 50
 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

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、 R_1 が OH であり、 R_2 が COOH または COOEt であるとき、 R_3 と R_4 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、 R_3 が F である場合の前記式 I の化合物において、 R_3 は、芳香族環のオルト位にあり、 R_4 は、芳香族環のパラ位にある F であり、 R_3 が H であるとき、 R_4 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 (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 46)
- 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 47)
- 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 48)
- 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 49)
- 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 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 (化合物番号 51) 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 52)
- 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 53)
- 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 54)
- 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 55)
- 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 56) 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 57)
- 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 58)
- 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 59)
- 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 60)
- 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 61) 30
- 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 (化合物番号 62)
- 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 63)
- 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 64)
- 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 65)
- 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 66) 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 67)
- 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 68)
- 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 69)
- 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 70)
- 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 71)
- 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 (化合物番号 72)
- 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 (化合物番号 73)
- 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 74)
- 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 75)
- 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 (化合物番号 76) 10
- 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 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 80)
- 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 (化合物番号 81) 20
- 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 (化合物番号 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 (化合物番号 83)
- 4 - (4 - クロロベンジロキシ) - 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 84)
- 4 - (2 - クロロベンジロキシ) - 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 85)
- 4 - (2 - クロロベンジロキシ) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 86) 30
- 4 - (2 - クロロベンジロキシ) - 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 (化合物番号 87)
- 4 - (4 - クロロベンジロキシ) - 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 (化合物番号 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 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 (化合物番号 90) 40
- 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 50

- ール - 4 - オール (化合物番号 95)
- 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 96)
- 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 97)
- 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 98)
- 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 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 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - オール (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 104)
- 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 105)
- 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 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 - カルボキシレート (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 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 (化合物番号 117)
- 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 118)
- から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

実施例 1 1 9 で詳述するとおり、本発明者らは、上記化合物 1 ~ 1 1 8 が T R P M 8 の強力な拮抗薬であることを見出した。

【 0 0 2 9 】

詳細には、上記化合物すべてを、ヒト T R P M 8 について高処理スクリーニング (H T S) 細胞系検定で試験し、 IC_{50} が $30 \mu M$ を下回る拮抗薬活性が示された。化合物 1 0、4 5 および 1 1 8 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。

【 0 0 3 0 】

したがって、本発明の第二の主題は、T R P M 8、好ましくはヒト T R P M 8 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

【 0 0 3 1 】

in vitro で取得したデータの確証を得るために、化合物 1 0、4 5 および 1 1 8 は、2 つの *in vivo* モデルにおいても試験した。

【 0 0 3 2 】

詳細には、実施例 1 2 0 および 1 2 1 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 1 0 および 4 5 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縮傷 (C C I) において、化合物 1 0、4 5 および 1 1 8 を試験した。

20

【 0 0 3 3 】

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 (A M) 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。

【 0 0 3 4 】

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。

【 0 0 3 5 】

実施例 1 2 2 で実証されるとおり、本発明の化合物は、T R P M 8 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 G P C R の妨げとなることによる副作用が全くない。実際に、1 0、4 5 および 1 1 8 はいずれも、広範なイオンチャネルおよび G P C R の中で選択的であることが実証された。

30

【 0 0 3 6 】

さらに、実施例 1 2 3 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。

【 0 0 3 7 】

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。

【 0 0 3 8 】

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。

【 0 0 3 9 】

本発明の第四の主題は、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 / または治療において使用するための上記化合物である。

40

【 0 0 4 0 】

本発明によれば、「T R P M 8 の活性と関連する疾患」とは、疼痛、掻痒、過敏性腸疾患、冷氣誘発性および / 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。

【 0 0 4 1 】

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、ニューロパチー、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

。

【 0 0 4 2 】

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

【 0 0 4 3 】

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。

【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

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、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。

【 0 0 4 6 】

好ましい実施形態によれば、前記医薬組成物は、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／または治療のためのものである。

【 0 0 4 7 】

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。

【 0 0 4 8 】

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。

【 0 0 4 9 】

式 (I) の本発明の化合物は、「R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s H a n d b o o k」、M A C K P u b l i s h i n g、ニューヨーク、第 1 8 版、1 9 9 0 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。

【 0 0 5 0 】

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、T R P M 8 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。

【 0 0 5 1 】

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。

【 0 0 5 2 】

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。

【 0 0 5 3 】

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もよい、1 日あたり式 (I) の化合物 1 m g から 1 5 0 0 m g まで、様々となる。

【 0 0 5 4 】

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

10

20

30

40

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 μ M、4.6 mm \times 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 Resolve Davisil シリカゲルプレート (厚さ 250 μ m) 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 Resolve Davisil 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

色の固体として得た (1 5 4 m g 、 7 0 %) 。

【 0 0 5 9 】

【 数 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6) δ (ppm): 7.94 (d, 2H, $J=7.0$),

7.33 (d, 2H, $J=7.0$), 2.42 (s, 3H).

【 実施例 3 】

【 0 0 6 0 】

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 1 0 (0 . 2 g 、 0 . 7 3 8 m m o l) (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 (1 2 0 m g 、 6 8 %) 。

【 0 0 6 1 】

【 数 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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 】

【 0 0 6 2 】

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 1 1 (1 2 3 m g 、 0 . 4 6 m m o l) (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 (7 8 m g 、 7 1 %) 。

【 0 0 6 3 】

【 数 4 】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.93 (d,

2H, $J=7.2$), 7.59 (d, 2H, $J=7.1$), 2.62 (s, 3H).

30

【 0 0 6 4 】

一般手順 B

【 実施例 5 】

【 0 0 6 5 】

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 . 2 9 g 、 2 . 0 9 m m o l) および 2 - クロロマロン酸ジメチル (4 4 7 μL 、3 . 5 m m o l) をジオキサン (5 0 m L) に溶解させた。混合物を 8 0 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砕によって精製した後、5 を黄色の固体として得た (3 4 5 m g 、 7 0 %) 。

【 0 0 6 6 】

【数 5】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dmso}-d_6$) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 236.53 ($\text{M}+1$).

【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 (80 mg、0.46 mmol) と 2 - クロロマロン酸ジメチル (0.75 mL、5.86 mmol) から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩砕によって精製した後、6 を淡黄色の固体として得た (85 mg、68%)。

【0068】

【数 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.41-8.34 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 272.69 ($\text{M}+1$).

【実施例 7】

【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 (0.2 g、1.45 mmol) とクロロプロパン二酸ジエチル (0.3 mL、1.82 mmol) から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩砕によって精製した後、7 を黄色の固体として得た (253 mg、70%)。

【0070】

【数 7】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dmso}-d_6$) 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 (ES^{1+}) m/z : 250.53 ($\text{M}+1$); 222.42 ($\text{M}-28$).

【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 (2.04 g、11.93 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、アセトニトリル中で摩砕することにより、8 を黄色の固体として得た (2.42 g、71%)。

【0072】

【数 8】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{1+}) m/z : 298.36 ($\text{M}-28+41$), 285.42 ($\text{M}+1$), 257.64 ($\text{M}-28$).

【実施例 9】

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

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 (1 2 3 m g 、 0 . 8 1 m m o l) 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砕によって精製した後、9 を黄色の固体として得た (1 4 6 m g 、 6 8 %) 。

【 0 0 7 4 】

【 数 9 】

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 (ES⁺) m/z: 264.30 (M+1).

10

【 実施例 1 0 】

【 0 0 7 5 】

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 (1 0) 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 (2 2 3 m g 、 1 . 4 4 m m o l) 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砕によって精製した後、10 を白色の固体として得た (2 5 0 m g 、 6 5 %) 。

【 0 0 7 6 】

【 数 1 0 】

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 (ES⁺) m/z: 240.13 (M-27), 282.66 (M-27+41).

20

30

【 実施例 1 1 】

【 0 0 7 7 】

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 (1 1) 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 (2 4 3 m g 、 1 . 5 7 m m o l) 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砕によって精製した後、11 を白色の固体として得た (2 8 0 m g 、 6 7 %) 。

【 0 0 7 8 】

【 数 1 1 】

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 (ES⁺) m/z: 240.23 (M-27).

40

【 実施例 1 2 】

【 0 0 7 9 】

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 (1 2) 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 (2 1 7 m g 、 1 . 5 7 m m o l) 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砕によって精製した後、12 を黄色の固体として得た (2 7 5 m g 、 7 0 %) 。

【 0 0 8 0 】

【 数 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) 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 (ES $^{+}$) m/z : 251.81 (M+1).

10

【 実施例 1 3 】

【 0 0 8 1 】

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 (1 3) 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 m g 、 0 . 4 8 m m o l) 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砕によって精製した後、13 を白色の固体として得た (1 1 7 m g 、 8 2 %) 。

20

【 0 0 8 2 】

【 数 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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 (ES $^{+}$) m/z : 293.88 (M+1); 265.83 (M-28); 306.83 (M-28+41).

【 実施例 1 4 】

【 0 0 8 3 】

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 (1 4) 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 . 4 7 g 、 8 . 5 4 m m o l) 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砕によって精製した後、14 を白色の固体として得た (1 . 7 g 、 7 1 %) 。

【 0 0 8 4 】

【 数 1 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, TMS) δ

(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 (ES $^{+}$) m/z : 297.79 (M-28+41); 284.81 (M+1); 256.76 (M-28).

40

【 実施例 1 5 】

【 0 0 8 5 】

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 (1 5) の合成

3 - プロモベンゼンカルボチオアミド (1 . 0 0 g 、 4 . 6 2 m m o l) およびクロロプロパン二酸ジエチル (1 . 0 m L 、 6 . 0 m m o l) をジオキサン (3 5 m L) に溶解

50

させた。混合物を 80 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砕することにより、エチル 2 - (3 - 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(1 . 0 9 g、7 2 %)として得た。磁気攪拌子を備え付けた、オープン乾燥したシュレンク管に、1 . 5 m L の K_2CO_3 水溶液 (2 M、3 . 0 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 4 0 m g、0 . 1 2 1 m m o l)、およびトルエン (3 m L) を装入した。管にゴム製セプタムを被せ、80 の油浴に 3 0 分間浸した。次いで、エチル 2 - (3 ' - 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 (1 8 8 m g、0 . 5 7 5 m m o l) および 2 - トリフルオロメチル - フェニルボロン酸 (2 1 8 m g、1 . 1 5 m m o l) を加え、反応混合物を 80 で攪拌した。薄層クロマト

10

【 0 0 8 6 】

【 数 1 5 】

1H -NMR (DMSO- d_6) 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, $J=7.03$).

20

【 実施例 1 6 】

【 0 0 8 7 】

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) の合成

この化合物は、化合物 1 5 について記載した実験手順に従い、またエチル 2 - (3 ' - 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 . 1 4 g、0 . 4 3 m m o l) と 2 フルオロフェニルボロン酸 (0 . 1 2 g、0 . 8 6 m m o l) から出発して調製した。H P L C 精製後、化合物 1 6 を黄色の油状物として得た (1 0 6 m g、7 2 %)。

30

【 0 0 8 8 】

【 数 1 6 】

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, $J=6.49$).

【 実施例 1 7 】

【 0 0 8 9 】

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) の合成

40

この化合物は、化合物 1 5 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 . 1 2 g、0 . 3 6 m m o l) と 2 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (1 3 6 m g、0 . 7 2 m m o l) から出発して調製した。アセトニトリルでの摩砕によって粗生成物を精製した後、化合物 1 7 を黄色の固体として得た (1 0 6 m g、7 5 %)。

【 0 0 9 0 】

【数 1 7】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 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 1 8】

【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 (1 8) の合成 10

この化合物は、化合物 1 5 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 . 1 2 m g 、 0 . 3 6 m m o l) と 2 - フルオロフェニルボロン酸 (0 . 1 m g 、 0 . 7 2 m m o l) から出発して調製した。アセトニトリルでの摩砕によって粗生成物を精製した後、化合物 1 8 を白色の固体として得た (1 0 5 m g 、 8 5 %) 。

【0092】

【数 1 8】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (br s, 1H),

20

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).

【実施例 1 9】

【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 (1 9) 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 . 4 g 、 1 . 5 3 m m o l) とクロロプロパン二酸ジエチル (0 . 4 5 g 、 2 . 2 9 m m o l) から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩砕によって精製した後、化合物 1 9 を白色の固体として得た (4 4 6 m g 、 7 8 %) 。

【0094】

【数 1 9】

¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) 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).

40

【実施例 2 0】

【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 (2 0) 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 . 3 1 g 、 1 . 1 9 m m o l) とクロロプロパン二酸ジエチル (0 . 3 5 g 、 1 . 7 8 m m o l) から出発して、粗生成物をアセトニトリル中での摩砕によって精製した後、化合物 2 0 を白色の固体として得た (3 5 9 m g 、 8 1 %) 。

【0096】

【数 2 0】

¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) 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 2 1】

【0 0 9 7】

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) 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 1 1 (2 . 3 g 、 8 . 6 m m o l) の無水 C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 溶液に、E t ₃ N (1 . 4 m L 、 1 0 . 1 m m o l) を加え、混合物を室温で 4 0 分間撹拌した。次いで反応混合物を - 1 0 ° 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 . 7 m L 、 1 0 . 1 m m o l) を滴下した。反応混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。出発化合物が完全に消費された後、混合物を N H ₄ C l の飽和溶液 (8 0 m L) で洗浄した。次いで水層を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。有機層をブラインでさらに洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。クロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) によって、化合物 2 1 を淡黄色の固体として単離した (3 . 0 g 、 8 7 %) 。

20

【0 0 9 8】

【数 2 1】

¹H-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 2 2】

【0 0 9 9】

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) 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 . 1 g 、 0 . 3 7 9 m m o l) を D M F (4 m L) に溶解させた。K₂CO₃ (0 . 1 1 g 、 0 . 8 0 2 m m o l) を加え、混合物を撹拌しながら 6 0 ° に加熱した。1 5 分後、ヨードメタン (5 9 μ L 、 0 . 9 5 m m o l) を加え、混合物を同じ温度で終夜撹拌した。室温で冷却した後、酢酸エチル (1 5 m L) を加え、混合物を水 (2 × 1 5 m L) で洗浄した。有機相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発乾燥させた。粗生成物を H P L C によって精製して、化合物 2 2 を白色の固体として得た (0 . 0 8 0 g 、 7 6 %) 。

40

【0 1 0 0】

【数 2 2】

¹H-NMR (アセトン-*d*₆) 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 2 3】

【0 1 0 1】

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) の合成

化合物 2 3 は、2 2 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 (8 5 m g 、 0 . 3 2 m m o l) と 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (1 4 7 m g 、 0 . 8 0 m m o l) から出発して調製した。H P L C 精製後、化合物 2 3 を白色の固体として得た (8 9 m g 、 8 7 %) 。

【 0 1 0 2 】

【数 2 3 】

¹H-

10

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 (ES⁺) m/z: 320.96 (M+1), 264.79 (M-57), 236.77 (M-57-28).

【 0 1 0 3 】

一般手順 C

【実施例 2 4 】

【 0 1 0 4 】

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) 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 . 8 0 m m o l) を D M F (2 m L) に溶解させた。K₂CO₃ (0 . 2 2 g 、 1 . 6 0 4 m m o l) を加え、混合物を撹拌しながら 6 0 で加熱した。1 5 分後、1 - (ブロモメチル) ベンゼン (1 6 4 m g 、 0 . 9 6 m m o l) を加え、混合物を同じ温度で終夜撹拌した。室温に冷却した後、酢酸エチル (1 0 m L) を加え、混合物を水 (2 × 1 5 m L) 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 H P L C によって精製して、化合物 2 4 を白色の固体として得た (2 4 1 m g 、 8 9 %) 。

【 0 1 0 5 】

30

【数 2 4 】

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 (ES⁺) m/z: 340.19 (M+1).

【実施例 2 5 】

【 0 1 0 6 】

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) 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 (1 1 1 m g 、 0 . 3 9 m m o l) と 1 - (ブロモメチル) - 3 - クロロベンゼン (9 6 m g 、 0 . 4 7 m m o l) から出発して、一般手順 C に従って調製した。H P L C 精製後、化合物 2 5 を淡黄色の固体として得た (1 3 8 m g 、 8 7 %) 。

【 0 1 0 7 】

【数 2 5】

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 2 6】

【0 1 0 8】

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) 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 1 0 (0 . 1 g、0 . 3 7 m m o l) と 1 - (ブロモメチル) - 3 - クロロベンゼン (9 1 m g、0 . 4 4 m m o l) から出発して調製した。H P L C 精製後、化合物 2 6 を白色の固体として得た (1 1 3 m g、7 8 %)。

10

【0 1 0 9】

【数 2 6】

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 2 7】

【0 1 1 0】

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) 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 (5 8 m g、0 . 2 3 m m o l) と 1 - クロロ - 4 - (クロロメチル) ベンゼン (9 2 . 6 m g、0 . 5 7 m m o l) から出発して、H P L C 精製した後、化合物 2 7 を白色の固体として得た (7 5 m g、8 6 %)。

【0 1 1 1】

【数 2 7】

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 2 8】

【0 1 1 2】

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) 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 1 4 (0 . 3 g、1 . 0 6 m m o l) と 1 - クロロ - 4 - (クロロメチル) ベンゼン (4 2 6 . 7 m g、2 . 6 5 m m o l) から出発して、粗生成物を H P L C 精製した後、化合物 2 8 を白色の固体として得た (3 0 2 m g、7 0 %)。

【0 1 1 3】

【数 2 8】

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 (ES⁺) *m/z*: 409.03 (M+1).

【実施例 2 9】

【0 1 1 4】

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) の合成 10

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 . 1 g 、 0 . 4 0 1 m m o l) と 1 - クロロ
- 4 - (クロロメチル) ベンゼン (0 . 1 6 1 g 、 1 . 0 0 m m o l) から出発して、化
合物 2 9 を白色の固体として単離した (0 . 1 1 2 g 、 7 2 %) 。

【0 1 1 5】

【数 2 9】

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 (ES⁺) *m/z*: 389.02 (M+1). 20

【実施例 3 0】

【0 1 1 6】

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) 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 1 0 (0 . 1 0 5 g 、 0 . 3 9 m
m o l) と 1 - (ブロモメチル) - 4 - クロロベンゼン (9 6 m g 、 0 . 4 7 m m o l) か
ら出発して調製した。H P L C 精製後、化合物 3 0 を黄色の固体として得た (1 1 9 m g
、 7 8 %) 。

【0 1 1 7】

【数 3 0】

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 (ES⁺) *m/z*: 392.6 (M+1).

【実施例 3 1】

【0 1 1 8】

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) の合成 40

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 . 1 2 g 、 0 . 4 8 m m o l) と 1 - クロロ - 2 - (クロロメチ
ル) ベンゼン (0 . 2 g 、 1 . 2 m m o l) から出発して、粗生成物を H P L C 精製した
後、化合物 3 1 を白色の固体として得た (1 1 7 m g 、 6 5 %) 。

【0 1 1 9】

【数 3 1】

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 (ES⁺) m/z: 374.99 (M+1).

【実施例 3 2】

【0 1 2 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) の合成 10

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 1 1 (0 . 2 7 g 、 1 . 0 1 m m o l) と 1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼン (0 . 4 1 g 、 2 . 5 2 m m o l) から出発して、粗生成物を H P L C 精製した後、化合物 3 2 を白色の固体として得た (2 6 1 m g 、 6 6 %) 。

【0 1 2 1】

【数 3 2】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS)

20

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 (ES⁺) m/z: 392.97 (M+1).

【実施例 3 3】

【0 1 2 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) 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 (3 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l) と 1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼン (5 2 m g 、 0 . 3 2 m m o l) から出発して、H P L C 精製した後、化合物 3 3 を白色の固体として得た (4 0 m g 、 7 5 %) 。 30

【0 1 2 3】

【数 3 3】

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 (ES⁺) m/z: 409.03 (M+1).

40

【実施例 3 4】

【0 1 2 4】

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) 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 1 4 (0 . 1 8 g 、 0 . 6 3 m m o l) と 1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼン (2 5 4 m g 、 1 . 5 7 m m o l) から出発して、粗生成物を H P L C 精製した後、化合物 3 4 を白色の固体として得た (1 6 7 m g 、 6 5 %) 。

【0 1 2 5】

【数 3 4】

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 (ES⁺) *m/z*: 409.31 (M+1).

【実施例 3 5】

【0 1 2 6】

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 - 10
チアゾール - 5 - カルボキシレート (3 5) 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 . 1 8 g、0 . 6 8 m m o l) と 1 - クロロ - 2 - (クロロメ
チル) ベンゼン (2 7 3 m g、1 . 6 9 m m o l) から出発して、粗生成物を H P L C 精
製した後、化合物 3 5 を白色の固体として得た (1 8 1 m g、7 4 %)。

【0 1 2 7】

【数 3 5】

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), 20
1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES⁺) *m/z*: 389.00 (M+H).

【実施例 3 6】

【0 1 2 8】

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) 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 . 1 g、0 . 4 0 1 m m o l) およびピリジン (0 . 0 3 6 m L、0 . 4 8 m m o l)
(0 . 1 5 4 g、0 . 8 0 2 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (5 m L) 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 . 1 5 4 g、0 . 8 0 2 m m o l) 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 H P L C 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 . 1 2 6 g、7 4 %)。

【0 1 2 9】

【数 3 6】

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 (ES⁺) *m/z*: 422.99 (M+1).

40

【実施例 3 7】

【0 1 3 0】

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) の合成

表題化合物は、化合物 3 6 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 1 0 (8 3
m g、0 . 3 1 m m o l) から出発して調製した。H P L C 精製後、化合物 3 7 を黄色の
固体として得た (1 1 0 m g、8 1 %)。

【0 1 3 1】

50

【数 3 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{+}) m/z : 440.33 ($\text{M}+1$).

【実施例 3 8】

【0 1 3 2】

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) の合成

10

表題化合物は、化合物 3 6 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 m g
、 0 . 2 7 m m o l) から出発して調製した。H P L C 精製後、化合物 3 8 を赤色の固体
として得た (9 9 m g 、 8 3 %) 。

【0 1 3 3】

【数 3 8】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{+}) m/z : 436.4 ($\text{M}+1$).

20

【実施例 3 9】

【0 1 3 4】

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) の合成

化合物 3 6 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 . 1 5 g 、 0 . 5 7 m m o l) と 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
チルクロリド (2 6 5 m g 、 1 . 1 4 m m o l) から出発して、粗生成物を H P L C によ
って精製した後、化合物 3 9 を白色の固体として得た (1 9 6 m g 、 7 5 %) 。

30

【0 1 3 5】

【数 3 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{+}) m/z : 461.28 ($\text{M}+1$), 433.22 ($\text{M}-28$), 264.79 ($\text{M}-196$).

40

【実施例 4 0】

【0 1 3 6】

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) 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 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 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 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 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砕して、化
合物 4 0 を白色の固体として得た (5 7 m g 、 6 5 %) 。

【0 1 3 7】

50

【数 4 0】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^+) m/z : 418.09 ($\text{M}+1$), 325.91 ($\text{M}-92$); 284.75 ($\text{M}-134$).

【実施例 4 1】

【0 1 3 8】

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) の合成 10

化合物 3 6 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 . 2 g 、 0 . 7 0 4 mmol) と 2 - プロモエタンアミン (2 1 8 mg 、 1 . 7 6 mmol) から出発して、化合物 4 1 を褐色がかった固体として得た (1 7 8 mg 、 7 7 %) 。

【0 1 3 9】

【数 4 1】

 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4) 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 (ES^+) m/z : 327.90 ($\text{M}+1$), 368.96 ($\text{M}+41$), 297.78 ($\text{M}-43$); 284.77 ($\text{M}-44$); 256.73 ($\text{M}-44-27$). 20

【実施例 4 2】

【0 1 4 0】

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) 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 4 1 (0 . 1 5 g 、 0 . 4 6 mmol) とフラン - 2 - カルボアルデヒド (4 8 mg 、 0 . 5 1 mmol) を無水 MeOH (1 5 mL) 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 NaBH_4 (0 . 6 g 、 1 6 mmol) で慎重に処理した。反応混合物をさらに 2 時間攪拌し、 NH_4Cl の飽和水溶液で失活させた。水層の pH を飽和 NaHCO_3 水溶液で 7 に調整した。次いで反応混合物を酢酸エチル (2 0 mL) 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 (MgSO_4) 。溶媒を蒸発させて、化合物 4 2 を白色の固体として得た (1 7 5 mg 、 9 8 %) 。 30

【0 1 4 1】

【数 4 2】

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^+) m/z : 407.96 ($\text{M}+1$).

【0 1 4 2】

一般手順 D

【実施例 4 3】

【0 1 4 3】

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 m L) に溶解させ、1 M NaOH (1 . 3 m L 、 1 . 0 当量) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。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 m L) を加えた。CH₂Cl₂ (3 × 5 m L) で抽出した後、水相を希 HCl で pH 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc (3 × 5 m L) 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 (ES⁺) m/z: 360.90 (M+1).

【 実施例 4 4 】

【 0 1 4 5 】

20

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 %) 。

【 0 1 4 6 】

【 数 4 4 】

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) 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 (ES⁺) 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-*d*₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.67-7.47 (m, 6H), 5.60 (s, 2H); MS (ES⁺) 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-*d*₆) 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 (ES⁺) *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 (ES⁺) *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-*d*₆) 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 (ES⁺) *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 4 9】

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 (ES⁺) *m/z*: 346.6 (M+1), 263.5 (M-125+1+41), 222.5 (M-125+1).

【実施例 5 0】

【0 1 5 7】

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) 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 3 2 (0.11 g、0.28 mmol) から出発して、化合物 5 0 を白色の固体として得た (97 mg、95%)。

【0 1 5 8】

【数 5 0】

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 (ES⁺) *m/z*: なし。

20

【実施例 5 1】

【0 1 5 9】

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) 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 3 3 (50 mg、0.12 mmol) から出発して、化合物 5 1 を黄色の固体として得た (43 mg、92%)。

【0 1 6 0】

【数 5 1】

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 (ES⁺) *m/z*: なし。

30

【実施例 5 2】

【0 1 6 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) 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 3 4 (105 mg、0.26 mmol) から出発して、化合物 5 2 を白色の固体として得た (96 mg、98%)。

【0 1 6 2】

【数 5 2】

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 (ES⁺) *m/z*: なし。

【実施例 5 3】

【0 1 6 3】

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) 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 - 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 (8 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) から出発して、化合物 5 3 を白色の固体として得た (7 2 m g 、 9 7 %) 。

【0 1 6 4】

【数 5 3】

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 (ES⁺) *m/z*: 360.73 (M+1).

20

【実施例 5 4】

【0 1 6 5】

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) 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 (8 9 m g 、 0 . 2 2 m m o l) から出発して、化合物 5 4 を白色の固体として得た (7 6 m g 、 9 2 %) 。

【0 1 6 6】

【数 5 4】

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 (ES⁺) *m/z*: 364.7 (M+1).

30

【実施例 5 5】

【0 1 6 7】

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) の合成 40

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 (9 1 m g 、 0 . 2 2 m m o l) から出発して、化合物 5 5 を褐色の固体として得た (7 7 m g 、 9 3 %) 。

【0 1 6 8】

【数 5 5】

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) 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 (ES⁺) *m/z*: 380.49 (M+1).

【実施例 5 6】

【0 1 6 9】

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) 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 (1 0 1 m g 、 0 . 2 3 m m o l) から出発して、化合物 5 6 を淡黄色の固体として得た (8 2 m g 、 9 0 %) 。

【0 1 7 0】

【数 5 6】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 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 (ES⁺) *m/z*: 398.4 (M+1).

20

【実施例 5 7】

【0 1 7 1】

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) の合成

化合物 3 6 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 (8 9 m g 、 0 . 4 0 m m o l) と 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (1 5 8 m g 、 0 . 7 6 m m o l) から出発して、HPLC 精製後、化合物 5 7 を白色の固体として得た (1 2 4 m g 、 7 9 %) 。

30

【0 1 7 2】

【数 5 7】

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 (ES⁺) *m/z*: 394.11

(M+1).

【実施例 5 8】

【0 1 7 3】

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) の合成

化合物 5 7 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 (9 1 m g 、 0 . 3 8 m m o l) から出発して、HPLC 精製後、化合物 5 8 を黄色の固体として得た (1 3 6 m g 、 8 7 %) 。

40

【0 1 7 4】

【数 5 8】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^+) m/z : 412.3 ($\text{M}+1$).

【実施例 5 9】

【0 1 7 5】

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) の合成

10

化合物 5 7 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 . 4 2 mmol) と 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (1 5 8 mg、0 . 7 6 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 5 9 を白色の固体として得た (1 1 0 mg、7 1 %)。

【0 1 7 6】

【数 5 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^+) m/z : なし。

20

【実施例 6 0】

【0 1 7 7】

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) 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 2 (4 7 mg、0 . 1 7 mmol) から出発して、化合物 6 0 を白色の固体として得た (4 0 mg、9 4 %)。

【0 1 7 8】

【数 6 0】

30

 $^1\text{H-NMR}$

($\text{DMSO}-d_6$): 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 (ES^+) m/z : 250.71 ($\text{M}+1$), 291.84 ($\text{M}+41$), 232.76 ($\text{M}-18$).

【実施例 6 1】

【0 1 7 9】

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) 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 3 (0 . 8 5 g、2 . 6 7 mmol) から出発して、化合物 6 1 を白色の固体として得た (7 3 1 mg、9 4 %)。

【0 1 8 0】

【数 6 1】

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 (ES⁺) *m/z*: 292.86 (M+1), 277.83 (M-15), 236.76 (M-56).

【 0 1 8 1 】

一般手順 E

【実施例 6 2】

10

【 0 1 8 2 】

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) の合成

N₂ 雰囲気下で、Pd₂ (d b a)₃ (1 5 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) およびキサントホス (2 7 m g 、 0 . 0 4 6 m m o l) を無水 T H F (6 m L) に溶解させた。混合物を室温で 2 0 分間撹拌した。次いで、0 . 1 0 0 g (0 . 2 4 0 m m o l) 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 2 1 (0 . 2 g 、 0 . 5 m m o l) を加え、5 分後、カルバミン酸 t e r t - ブチル (7 0 . 4 m g 、 0 . 6 m m o l) を加えた。混合物に 1 時間マイクロ波 (2 5 0 W 、 1 3 5) 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 6 2 を黄色の固体として得た (1 5 7 m g 、 8 6 %) 。

20

【 0 1 8 3 】

【数 6 2】

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 (ES⁺) *m/z*: 311 (M-55).

30

【実施例 6 3】

【 0 1 8 4 】

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) の合成

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 (1 5 7 m g 、 0 . 4 3 m m o l) を、1 . 2 5 M の H C l - C H₃ O H 溶液に溶解させ、室温で 1 時間撹拌した。真空中で溶媒を除去し、化合物 6 3 を橙色の固体として得た (1 2 1 m g 、 9 3 %) 。

【 0 1 8 5 】

【数 6 3】

40

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆): 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 (ES⁺) *m/z*: 267.82 (M+1), 308.91 (M+41).

【実施例 6 4】

【 0 1 8 6 】

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 (6 4) 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(0.1g、0.25mmol)とアセトアミド(18mg、0.30mmol)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(56mg、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 (ES⁺) 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(0.1g、0.38mmol)と4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(158mg、0.76mmol)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(117mg、71%)。

20

【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 (ES⁺) 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(1.23g、4.68mmol)とフェニルイソシアネート(557mg、4.68mmol)から出発して、化合物66を白色の固体(1.63g、88%)として得た。

【0191】

【数66】

30

40

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 (ES⁺) m/z: 382.44 (M+1).

【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-{[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(150 mg、0.38 mmol)とエタン-1,2-ジアミン(27.4 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67を淡黄色の固体として得た(84.7 mg、73%)。

【0193】

【数67】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{+}) m/z : = 306.2 ($\text{M}+1$).

10

【実施例68】

【0194】

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(68)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、0.240 mmol)とN-メチルエタン-1,2-ジアミンから出発して、化合物68を黄色の粉末(60 mg、74%)として得た。

20

【0195】

【数68】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{+}) m/z : 381.96 ($\text{M}+41$), 340.92 ($\text{M}+1$), 309.81 ($\text{M}-30$), 294.73 ($\text{M}-45$).

【実施例69】

【0196】

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(69)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(0.12 g、0.29 mmol)とN-エチルエタン-1,2-ジアミン(25.4 mg、0.35 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69を淡黄色の固体として得た(75 mg、70%)。

30

【0197】

【数69】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^{+}) m/z : 368.95 ($\text{M}+1$).

40

【実施例70】

【0198】

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 (220 mg、0.53 mmol) 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 (124 mg、72%)。MS (ES⁺) 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

10

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 (203 mg、0.51 mmol) 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 (132 mg)。MS (ES⁺) 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

20

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 (188 mg、0.35 mmol) 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 (95 mg)。MS (ES⁺) 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

30

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 (156 mg、0.29 mmol) 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 (72 mg、56%)。MS (ES⁺) 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

40

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 (0.5 g、1.53 mmol) とシクロペンタンカルボアルデヒド (166 mg、1.69 mmol) から出発して、化合物 74 を黄色の油状物として得た (447 mg、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 (ES⁺) m/z 394.95 (M+1).

【実施例 75】

【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 (ES⁺) m/z: 346.41 (M+1).

【実施例 76】

【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 (ES⁺) m/z: 357.41 (M+1).

【実施例 77】

【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] ジオキソール - 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 7 3】

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 (ES⁺) m/z: 401.61 (M+1).

【実施例 7 8】

【0 2 1 0】

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) 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 . 1 5 g 、 0 . 3 3 m m o l) と (ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (4 3 m g 、 0 . 4 0 m m 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 7 8 を黄色の固体として得た (8 1 m g 、 6 9 %) 。

【0 2 1 1】

【数 7 4】

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.67

20

(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 (ES⁺) m/z: 358.53 (M+1).

【実施例 7 9】

【0 2 1 2】

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) 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 6 7 (9 3 m g 、 0 . 3 0 m m o l) から出発して調製した。化合物 7 9 を白色の固体として得た (6 8 m g 、 8 1 %) 。

30

【0 2 1 3】

【数 7 5】

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 (ES⁺) m/z: 277.8 (M+1).

40

【実施例 8 0】

【0 2 1 4】

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) 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 7 1 (8 9 m g 、 0 . 2 7 m m o l) から出発して、化合物 8 0 を白色の固体として得た (7 4 m g 、 9 1 %) 。 MS (ES⁺) m / z : 2 9 2 . 8 (M + 1) 。

【実施例 8 1】

【0 2 1 5】

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

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 分間撹拌した。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-*d*₆) 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).

【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】

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

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-*d*₆) 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).

10

20

30

40

50

【実施例 85】

【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】

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 86】

【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%)。

【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 87】

【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).

【実施例 88】

【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】

10

20

30

40

50

【数 8 2】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.69-7.40 (m, 7H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.44 (s, 2H).

【実施例 8 9】

【0 2 3 0】

(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) の合成

10

化合物 3 6 について記載した一般手順に従い、また (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキサノール (9 1 mg, 0.58 mmol) 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 (0.1 g, 0.29 mmol) (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 8 9 を透明な油状物として得た (116 mg, 87%)。

【0 2 3 1】

【数 8 3】

¹H-NMR (アセトン-*d*₆)

20

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, *J*¹=10.8, *J*²=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 (ES⁺) *m/z*: 465.34 (M+1).

【実施例 9 0】

【0 2 3 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 - 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) の合成

30

大気圧下、(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 (0.1 g, 0.21 mmol) 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 9 0 を透明な油状物として得た (75 mg, 95%)。

【0 2 3 3】

【数 8 4】

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

40

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 (ES⁺) *m/z*: 375.09 (M+1); 236.76 (M-136).

【実施例 9 1】

【0 2 3 4】

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) 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 (0.1 g, 0.35 mmol) とクロロ (メト

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】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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

N_2 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 CH_2Cl_2 (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 NH_3 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砕した。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%)。

【0239】

【数87】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 ($M-48$).

30

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

250 mL の三口丸底フラスコに、温度計を備え付け、火炎乾燥し、 N_2 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 (450 mg、1.5 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (8 mL) 溶液を装入した。この溶液に DMSO (284 μ L、4.0 mmol) を加え、得られる淡黄色の溶液を -78 に冷却した。次いで、 $(COCl)_2$ (270 μ L、3.2 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を滴下した。15 分後、-78 で攪拌しながら、混合物に Et_3N (892 μ L、6.4 mmol) 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 (284 μ L、4.0 mmol)、 $(COCl)_2$ (270 μ L、3.2 mmol)、および Et_3N (500 μ L、3.5 mmol) を 1 時間間隔で加える必要があった。水 (20 mL) 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 \times 10 mL) で抽出した。有機相を合わせてブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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 (270 mg、74%)。

【0241】

【数88】

1H -NMR ($CDCl_3$, 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).

【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 (55 mg、0.14 mmol)、アジ化ナトリウム (10 mg、0.16 mmol)、塩化亜鉛 (19 mg、0.14 mmol)、および 8 mL の水を、25 mL の丸底フラスコの中で混合した。反応混合物を 100 で 72 時間激しく攪拌した。出発材料が消費された後、6N HCl (100 μ L) および酢酸エチル (7 mL) を加え、固体が存在しなくなり、水層が pH 1 に達するまで攪拌を続けた。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 \times 10 mL) で再び抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 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 (28 mg、75%)。

【0243】

【数89】

1H -NMR ($dmsd-d_6$) 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 (ES^{+}) m/z : 278.8 ($M+1$), 231.8 ($M+41$), 235.6 ($M-28$).

【実施例 96】

【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

25 mL の三口丸底フラスコに、温度計を備え付け、火炎乾燥し、 N_2 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 (40 mg、0.14 mmol) の THF (10 mL) 溶液を装入した。この溶液に、シリンジでピリジン (12 μ L、0.14 mmol) を加えた。得られる混合物を 0 に冷却し、30 分間攪拌した。温度を 5 未満に保ちながら、シリンジでヨウ化メチル (34 μ L、0.17 mmol) 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、溶液を室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し

、 0 において 0.5 N HCl (10 mL) 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 × 10 mL) 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 (27 mg、65%)。

【0245】

【数90】

¹H-NMR (dms_o-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 (ES⁺) 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 (73 mg、47%)。

【0247】

【数91】

¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm):

20

11.79 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 278.18 (M+1).

【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 (0.25 g、0.890 mmol) の無水トルエン (10 mL) 溶液に、Et₃Al (122 μL、0.89 mmol) 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 (0.165 g、2.22 mmol) 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 (10 mL) 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 (10 mL) 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、2 mL の 6 N 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 × 10 mL) 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 (125 mg、48%)。

30

40

【0249】

【数92】

¹H-NMR (dms_o-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 (ES⁺) m/z: 293.74 (M+1).

【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ュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 90 : 10) にかけて後、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】

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

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 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン (メルドラム酸) (131 mg、0.91 mmol) を装入した。混合物に 130 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 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、 Na_2SO_4 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%)。

20

【0253】

【数94】

$^1\text{H-NMR}$

(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 ($\text{M}+1$), 316.7 ($\text{M}+\text{Na}$).

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】

$^1\text{H-}$

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 ($\text{M}+1$).

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 (dms_o-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 (ES⁺) 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) およびジアゾピシクロ - [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。氷 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。溶液を氷 / 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 (dms_o-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 (ES⁺) 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】

$^1\text{H-NMR}$ (dms o - d_6) δ (ppm): 11.79 (br s, 1H), 7.63-7.79 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, H),
2.61 (s, 3H); MS (ES $^{+}$) 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 μ L、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 \times 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】

$^1\text{H-NMR}$ (dms o - d_6) 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 (ES $^{+}$)
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】

$^1\text{H-NMR}$ (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 (ES $^{+}$) 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

mg、79%)。

【0267】

【数101】

¹H-NMR (CDCl₃,

TMS) δ (ppm): 11.94 (brs, 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 (ES⁺) 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 (0.55 g、2.67 mmol) と 1 - クロロ - 4 - (クロロメチル) ベンゼン (1.074 g、6.67 mmol) から出発して、化合物 108 を白色の固体として得た (0.8 g、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 (ES⁺) 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 (110 mg、0.43 mmol) から出発して、化合物 109 を白色の粉末として得た (114 mg、71%)。

30

【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 (ES⁺) 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 (98 mg、0.39 mmol) から出発して、化合物 110 を白色の粉末として得た (114 mg、79%)。

【0273】

【数 1 0 4】

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 (ES⁺) *m/z*: 372.72 (M+1).

【実施例 1 1 1】

【0 2 7 4】

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) の合成

10

化合物 3 6 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 1 0 5 (6 7 m g 、 0 . 2 8 m m o l) から出発して、化合物 1 1 1 を無色の油状物として得た (7 7 m g 、 6 7 %) 。

【0 2 7 5】

【数 1 0 5】

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 (ES⁺) *m/z*: 406.28 (M+1).

20

【実施例 1 1 2】

【0 2 7 6】

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) 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 1 0 8 (1 2 3 m g 、 0 . 3 4 m m o l) から出発して調製した。化合物 1 1 2 をかすかに黒ずんだ油状物として得た (9 9 m g 、 8 8 %) 。

【0 2 7 7】

【数 1 0 6】

30

¹H-NMR (dms^o-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 (ES⁺) *m/z*: 330.68 (M+1).

【実施例 1 1 3】

【0 2 7 8】

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) 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 - (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 (8 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l) から出発して調製した。化合物 1 1 3 を白色の固体として得た (7 0 m g 、 8 6 %) 。

40

【0 2 7 9】

【数 1 0 7】

¹H-NMR (dms^o-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 (ES⁺) *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

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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 (ES^+) m/z : 344.66 ($\text{M}+1$).

【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%)。

【0283】

【数 109】

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dmsO-}d_6$) δ (ppm): 12.1 (br s, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 2.51 (s, 3H); MS (ES^+) m/z : 262.21 ($\text{M}+1$).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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 (ES^+) m/z : 386.78 ($\text{M}+1$).

【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 CH_2Cl_2

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撹拌した。混合物を NaHCO₃ 水溶液 (20 mL)、1 M 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撹拌した。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。

10

【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砕して化合物 117 を得た (1.67 g、84%)。

【0289】

20

【数111】

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 (ES⁺) 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 - 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 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 (395 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砕した後、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 (476 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 (ES⁺) 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 (476 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 H P L C 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 1 5 g 、 7 4 %) 。

【 0 2 9 3 】

【 数 1 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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

【 0 2 9 4 】

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 (1 3 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を無水 CH_2Cl_2 (1 0 m L) に溶解させ、0 で 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (1 3 5 m g 、 0 . 8 1 m m o l) を加えた。混合物を室温で攪拌し、30 分間攪拌した。気体 NH_3 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砕した。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 CH_2Cl_2 / MeOH 9 5 : 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

20

【 0 2 9 5 】

【 数 1 1 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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).

【 0 2 9 6 】

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

5 0 m L の一首丸底フラスコに、中間体 3 (1 0 1 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の無水 CH_2Cl_2 (8 m L) 溶液を装入し、塩化トリクロロアセチル (9 4 μL 、 0 . 8 4 m m o l) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水 (8 m L) を加えて反応を失活させ、 CH_2Cl_2 (3 \times 1 0 m L) で抽出した。有機相を集めてブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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 9 0 : 1 0) 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 (6 0 m g 、 6 5 %) 。

【 0 2 9 7 】

【 数 1 1 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) 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

【 0 2 9 8 】

5 . 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 (中間体 5) の調製

マイクロ波対応バイアルに、中間体 4 (6 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) および 2 m L 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 (130 μ L、0.68 mmol) を加え、得られる混合物に 220 で 5 分間照射した。10 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 Na_2SO_4 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-(1H-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 (61 mg、86%) として得た。

【0299】

【数116】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) 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 (ES^{+}) m/z : 264 ($\text{M}+1$).

10

【0300】

6. 5-(2-エチル-2H-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 118) の調製

25 mL の一首丸底フラスコに、10 mL のアセトニトリルに溶解させた中間体 5 (150 mg、0.57 mmol) を装入した。溶液にトリエチルアミン (79 μ L、0.56 mmol) およびヨウ化エチル (91 μ L、1.14 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。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 \times 15 mL) で洗浄した。有機層を合わせて無水 Mg_2SO_4 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 (66 mg、40%)。

20

【0301】

【数117】

$^1\text{H-NMR}$

($\text{DMSO-}d_6$) 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 (ES^{+}) m/z : 292 ($\text{M}+1$).

【実施例 119】

30

【0302】

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

FLIPRTETRA 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。

【0303】

TRPM8 を、pcDNA3 哺乳動物発現ベクターのいくつかのクローン化部位にクローン化し、得られた構築物 pcDNA3/hTRPM8 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 pcDNA3/hTRPM8 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 10 ~ 15 日間選別した。

40

【0304】

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/hTRPM8 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 M2772) 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 カ

50

タログ番号W345501)

遮断薬：カプサゼピン (SIGMAカタログ番号C191)

実験作業は、FLIPR機器を使用して実施した。

【0305】

機能クローンは、FLIPR³⁸⁴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、FLIPR³⁸⁴において1 mMのメントールを用いて分析した。

【0306】

カルシウム依存的蛍光シグナルを使用して、TRPM8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

【0307】

受容体の薬理学を検証し、作動薬の用量反応曲線およびEC₅₀値を求めるために、HEK/TRPM8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。HEK293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ハ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HEK/hTRPM8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 (EC₅₀計算値 = 58 μM)。形質移入されていないHEK293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。

【0308】

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TRPM8クローンを、不定濃度 (100 nM ~ 316 μM) の拮抗薬の存在下、24時間後にFLIPR³⁸⁴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 (IC₅₀計算値 = 20 μM)。

20

【0309】

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EC₅₀および拮抗薬IC₅₀の決定
- 2 - 最適細胞密度および播種時間
- 3 - DMSO感受性
- 4 - リガンド安定性
- 5 - パッチクランプ分析

30

b. TRPM8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：Cooling Agent 10 (高砂、CAS番号87061-04-9)

遮断薬：カプサゼピン (SIGMAカタログ番号D__5879)

実験作業は、FLIPR^{TETRA}機器を使用して実施した。

【0310】

TRPM8遺伝子をしっかりと形質移入したHEK293細胞を、最小必須培地において維持した。

【0311】

40

384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、Ca²⁺動員に依存的な蛍光シグナルを使用して、TRPM8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、FLIPR^{TETRA} (MDC) を使用し、ICCDカメラを用いて実施した。

【0312】

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384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 (25 μl/ウェル) に15000 c/ウェルで播いた。

【0313】

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 μ L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）ウェルピペッターで、細胞に、10 μ L/ウェルのFluo-4 NW色素溶液を添加した。各ボトルのFluo-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 μ L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 μ M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 μ M）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 μ M、25 μ M、6.25 μ M、3.15 μ M、1.56 μ M、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 μ M、31.6 μ M、10 μ M、3.16 μ M、1 μ M、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 μ M）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 μ M）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 μ M）の参照拮抗薬カプサゼピン存在下でのEC₈₀（20 μ M）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、参照阻害薬カプ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、プレート内のばらつき、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、カプサゼピン (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、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 (inserted tag line compound) 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 が起こり、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 (膀胱収容力と同等) 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. 疼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 本の結紮系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)

20

【 0328 】

【 数 118 】

(試験のLogPWT-投薬前ベースラインの平均LogPWT)

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

【 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 ($60 \pm 10\%$)、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 (10 mg/kg、5 mg/ml、0.5 ml/静脈内/ラット)を、10% solutol-HS15とN-メチルピロリドン(NMP)(SOLUTOL:NMP 2:1 w/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(0.5 ml/静脈内/ラット、10% solutol-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(100 mg/kgのケタミンおよび10 mg/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12 mm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1 mm間隔で緩く縛った。こうして侵害された神経の長さは、6~8 mm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50 g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、および足引っ込み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み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ジで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み反応を、冷アロディニアの徴候とみなした。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、Graph Pad 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(10 mg/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

10

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 (5 2 % 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対して統計学的に有意な阻害効果を維持した (投与後 1 時間の時点でそれぞれ 5 1 % および 2 6 %) 。

【実施例 1 2 2】

【 0 3 3 3】

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、H E K 2 9 3 細胞または C H O 細胞中に発現させたクローン化ヒト G P C R (G タンパク質共役受容体) に対する化合物 1 0 および 4 5 の *i n v i t r o* での影響を評価することであった (化合物濃度 = 1 0 μ M) 。

10

【 0 3 3 4】

各実験について 3 通りの実験を行った。

【 0 3 3 5】

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 M i c r o s c i n t 2 0 (P e r k i n E l m e r) 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 T o p C o u n t N X T (P e r k i n E l m e r) 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 1 5 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、 1 0 μ M で % B が 7 5 % より低いとき、試験化合物阻害を有意とみなした。

20

【 0 3 3 6】

【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
ヒトブラジキニン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

【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 GPCR (ムスカリン M₃、CB₂、BK₁、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ものである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)。

【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】

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（10 μ M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（5 μ M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的な作用機序が立証される。

【実施例123】

【0343】

ADME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】

【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	50	ラット	98	
	2C9	<5			5				
	2C19	<5		ヒト	5		50	ヒト	97
	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	240, 60	ラット	99		
	2C9	<5			5					
	2C19	<5		ヒト	1		240, 60	ヒト	99	
	2D6	<5								0
	3A4	<5								0

【0345】

3つの分子すべてが、最大濃度10 μ Mで、いずれのヒトシクロムアイソフォームに対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。


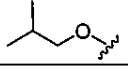
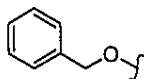
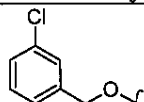
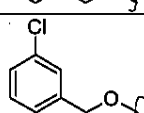
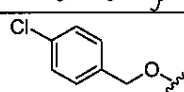
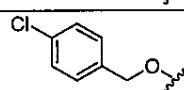
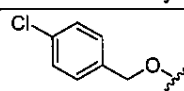
【0347】

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。

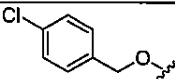
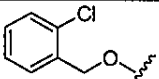
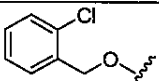
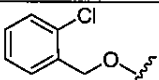
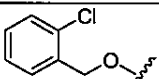
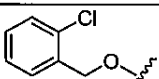
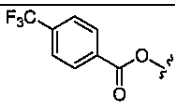
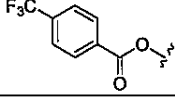
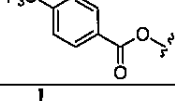
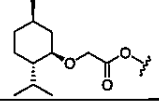
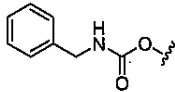
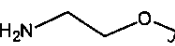
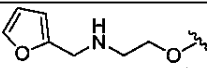
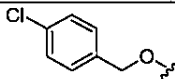
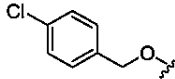
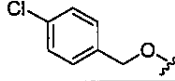
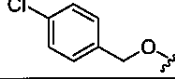
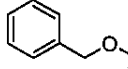
【0348】

【表 4 - A】

表IV

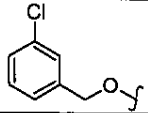
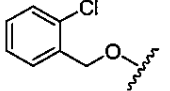
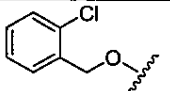
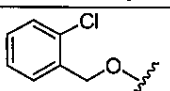
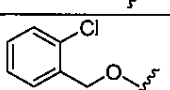
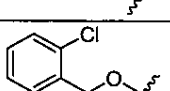
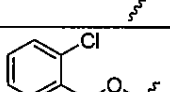
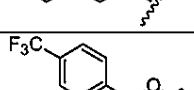
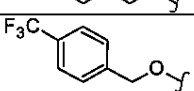
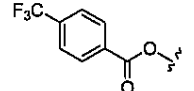
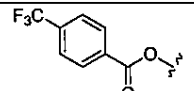
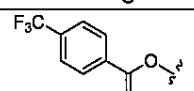
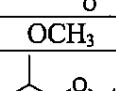
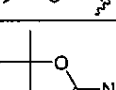

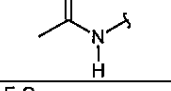
化合物	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	S	OH	COOH	H	<i>p</i> - Cl
2	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
3	S	OH	COOH	H	<i>m</i> - F
4	S	OH	COOH	H	<i>p</i> - F
5	S	OH	COOCH ₃	H	H
6	S	OH	COO CH ₃	2-F	4-F
7	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
8	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
9	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
10	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m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

【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

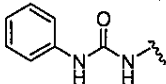
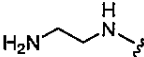
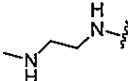
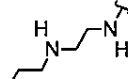
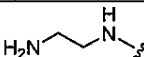
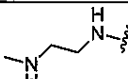
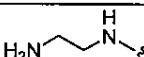
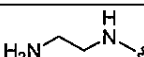
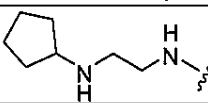
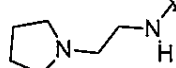
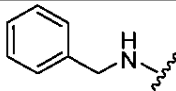
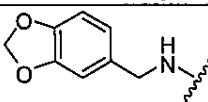
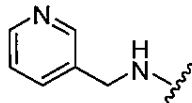
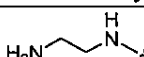
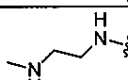
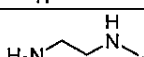
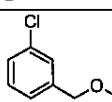
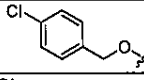
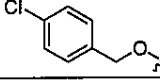
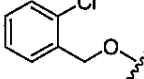
【 0 3 5 0 】

【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

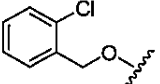
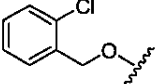
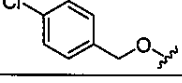
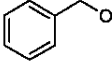
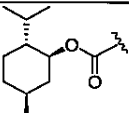
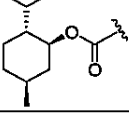
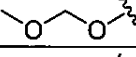
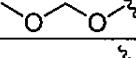
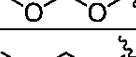
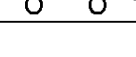
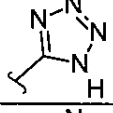
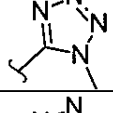
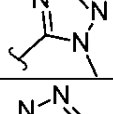
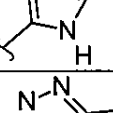
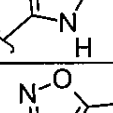
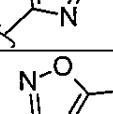
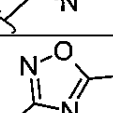
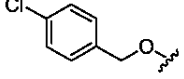
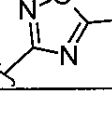
【 0 3 5 1 】

【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
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
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
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
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

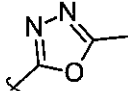
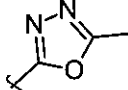
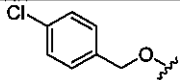
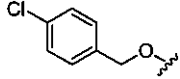
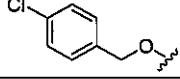
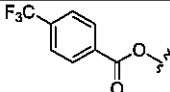
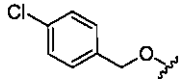
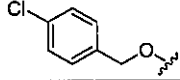
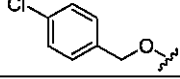
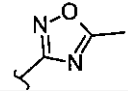
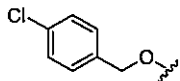
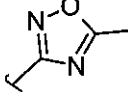
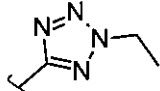
【 0 3 5 2 】

【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

【 0 3 5 3 】

【表 4 - F】

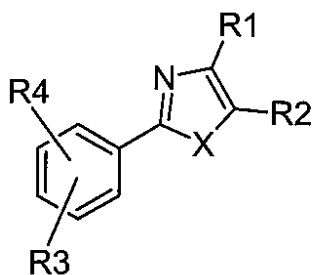
103	S	OH		H	<i>p</i> - Cl
104	S	OH		H	<i>m</i> - F
105	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
106	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F
107	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
108	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
109	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F
110	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
111	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
112	O		COOH	H	H
113	O		COOH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

本発明の態様

態様 1

T R P M 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ルオキシアセトイル、(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、(ピロリジン - 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ルオキシカルボニルから選択される]、

- 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、

- 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、

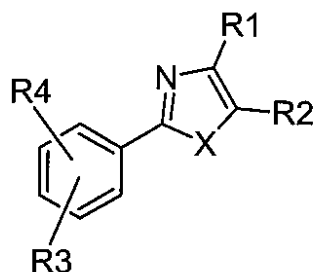
R₄ は、H、CH₃、ハロゲン、ジメチルアミノ、ピリジン - 4 イル、フェニル、2 - または4 - (ハロ) ペニル、2 - または4 - (トリフルオロメチル) フェニル、ならびに2

- および / または4 - ハロベンジルオキシから選択される]。

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ルオキシアセトイル、(C₁ ~ C₃ アルコキシ)メチル、C₁ ~ C₃ ア

ルカノイル、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_6$ 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、(ピロリジン - 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、

- 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; - CONH_2 ; 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、

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

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チル、(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、

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、(ピロリジン - 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。

10

20

30

40

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。

10

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)

20

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)

30

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)

40

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

50

ール - 5 - カルボキシレート (1 6)

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 - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート (1 7)

エチル 2 - (2 ' - フルオロピフェニル - 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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

10

20

30

40

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 - 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>	
<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

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 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
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
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)

10

20

30

40

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 (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)

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 (1 1 8)

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)

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 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 (1 0)

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 (1 1)

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 (1 2)

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 (1 3)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

10

20

30

40

50

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)	10
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)	20
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)	30
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)	40
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)	50

- 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
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
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)
- 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)

10

20

30

40

50

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)
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)
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 -

10

20

30

40

50

- 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
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
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
- 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)
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 (1 1 8)
 から選択される、態様 2 に記載の化合物。
 態様 1 4
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 (1 0)
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 (1 1)
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 (1 2)
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

10

20

30

40

50

<u>- 5 - カルボキシレート (1 3)</u>	
<u>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 (1 5)</u>	
<u>エチル 2 - (2 ' - フルオロピフェニル - 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) ピフェニル - 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 ' - フルオロピフェニル - 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)</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

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
- 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

10

20

30

40

50

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) 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)

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)

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)

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)

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)

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)

10

20

30

40

50

- 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 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
 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
 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
 ザゾール - 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
 - 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)

10

20

30

40

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 (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 (1 1 8)

から選択される化合物。

態様 1 5

掻痒、過敏性腸疾患、冷氣誘発性および／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 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 1 6

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、ニューロパチー、線維筋痛、痛覚過敏、神経損傷、偏頭痛、
頭痛、掻痒、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、ならびに冷氣誘発性および／または増悪した肺高血圧、C O P D、
および喘息から選択される、態様 1 5 に記載の化合物。

態様 1 7

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 1 6 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 ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
B	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
C	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
D	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
E	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
F	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
G	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
H	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
I	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
J	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
K	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
L	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
M	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
N	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
O	TYR	EC ₁₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
P	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT

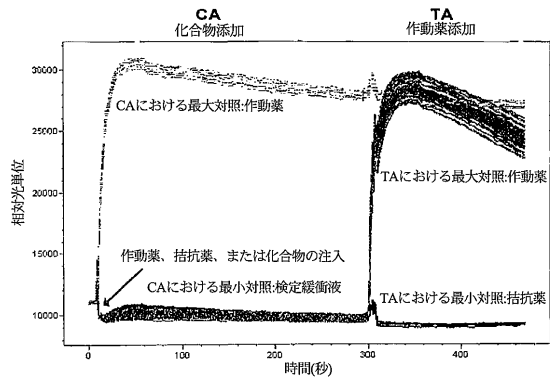
Figure 1

【 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 ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
B	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
C	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
D	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
E	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
F	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
G	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
H	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
I	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
J	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
K	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
L	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
M	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
N	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
O	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀
P	AGO	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀	EC ₁₀

Figure 2

【図 3】



【図 4】

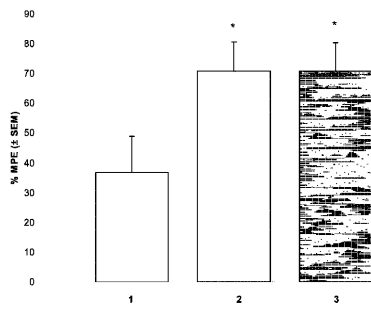


Figure 4

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 モーリコーニ, アレッシオ

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

(72)発明者 ビアンチーニ, 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・カムボ・ディ・ピレ・エッセ・エンネ・チ,
ケア・オブ ドムベ・ソチエタ・ベル・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・カムボ・ディ・ピレ・エッセ・エンネ・チ,
ケア・オブ ドムベ・ソチエタ・ベル・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・カムボ・ディ・ピレ・エッセ・エンネ・チ,
ケア・オブ ドムベ・ソチエタ・ベル・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・カムボ・ディ・ピレ・エッセ・エンネ・チ,
ケア・オブ ドムベ・ソチエタ・ベル・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 5 8, 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・ベル・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 5 8, 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・ベル・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)

C07D

A61K

A61P

Caplus/REGISTRY(STN)