

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年2月8日 (08.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/015528 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/315328

(22) 国際出願日: 2006年8月2日 (02.08.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-223547 2005年8月2日 (02.08.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和▲醗
▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁
目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上坂 範明 (UE-
SAKA, Noriaki). 市川 俊司 (ICHIKAWA, Shunji). 中
島 高雄 (NAKAJIMA, Takao).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

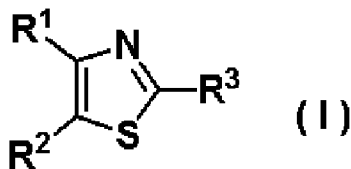
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR TREATING AND/OR PREVENTING SLEEP DISORDER

(54) 発明の名称: 睡眠障害の治療および／または予防剤



(57) Abstract: It is intended to provide an agent for treating and/or preventing sleep disorder containing as an active ingredient a thiazole derivative represented by the general formula (I) (in the formula, R¹ represents a five-membered aromatic heterocyclic group containing at least one oxygen atom or the like, R² represents halogen or the like, and R³ represents -NR¹⁰R¹¹ (in the formula, R¹⁰ and R¹¹ are the same or different and represent a hydrogen atom or the like) or the like) or a pharmacologically acceptable salt thereof. (I)

(57) 要約: 一般式(I) [式中、R¹は少なくとも1つの酸素原子を含む5員環芳香族複素環基などを表し、R²はハロゲンなどを表し、R³は-NR¹⁰R¹¹ (式中、R¹⁰およびR¹¹は同一または異なって水素原子などを表す) などを表す] で表されるチアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害の治療および／または予防剤を提供する

WO 2007/015528 A1

明 細 書

睡眠障害の治療および／または予防剤

技術分野

[0001] 本発明は、チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する睡眠障害の治療および／または予防剤に関する。

背景技術

[0002] 睡眠障害は、その症状や原因などから例えば以下のような種々の分類が提唱されている。

(i) 1979年に米国睡眠障害センター連合(ASDC: Association of Sleep Disorders Centers)により、睡眠と覚醒障害の診断分類(DSCAD: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders)が提唱された(スリープ(Sleep), 第2巻, p.1-154(1979年))。これは、睡眠障害を「睡眠の開始と維持の障害(DIMS: Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)」の観点から整理した最初の分類である。

[0003] DSCADの分類は、大きく分けて、(1)精神生理性不眠、(2)精神障害に伴う睡眠障害、(3)薬物およびアルコール常用に伴う睡眠障害、(4)睡眠により惹起される呼吸障害に伴う不眠、(5)夜間ミオクローヌスおよびレストレスレッグス症候群(RLS)に伴う睡眠障害、(6)他の疾患、薬物、環境条件による睡眠障害、(7)小児期発症の不眠症、(8)その他の不眠症、および(9)不眠症状のない睡眠異常の9項目からなり、それぞれ疾患の状態に基づいて分類されている。

[0004] (ii) 米国睡眠障害学会(ASDA: American Sleep Disorders Association)により、睡眠障害国際分類(ICSD: International Classification of Sleep Disorders)が1990年に発表され(ICSD-International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990)、2000年に改訂された。

[0005] ICSDの分類は、大きく分けて、(1)睡眠障害自体が基本となる疾患をまとめた睡眠異常症[dyssomnias: 例えばナルコレプシー(narcolepsy)等の内在因性睡眠障害(in

trinsic sleep disorders)、外在因性睡眠障害(extrinsic sleep disorders)および概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorders)]、(2)睡眠中にみられる異常な行動をまとめた睡眠随伴症(睡眠時異常行動ともいう)[parasomnias: 覚醒障害(arousal disorders)、睡眠・覚醒移行障害(sleep-wake transition disorders)、通常レム睡眠に伴う睡眠時随伴症(parasomnias usually associated with REM sleep)およびその他の睡眠随伴症(other parasomnias)]、(3)身体疾患・精神障害に伴う睡眠障害[sleep disorders associated with medical/psychiatric disorders: 心の障害に伴う睡眠障害(associated with mental disorders)、神経学的障害に伴う睡眠障害(associated with neurologic disorders)および他の身体疾患に伴う睡眠障害(associated with medical disorders)]、および(4)提案検討中の睡眠障害[例えば短時間睡眠者(short sleeper)、長時間睡眠者(long sleeper)、亜覚醒症候群(subwakefulness syndrome)等]の4項目からなり、現在この分類中には約90項目の睡眠障害が存在し、今もなお原因別の分類が試みられている。

[0006] (iii) 世界保健機関(WHO)による国際疾病分類第10版(ICD-10)(1992年)では、(1) 非器質性睡眠障害(F51:例えば非器質性不眠症、非器質性過眠症、睡眠時遊行症、睡眠時驚愕症、非器質性睡眠・覚醒スケジュール障害、悪夢等)、(2) 睡眠障害[G47:例えば睡眠時無呼吸、睡眠の導入および維持の障害(不眠症)、過度の傾眠(過眠症)、カタプレキシー、ナルコレプシー、脱力発作、睡眠・覚醒スケジュール障害(不規則睡眠、睡眠リズム障害、睡眠相後退症候群等)等]、(3) 周産期に発生したその他の呼吸器病態(P28:例えば新生児原発性睡眠時無呼吸等)、(4) 危険因子の既往歴・他に分類されないもの(Z91:例えば不健康な睡眠・覚醒スケジュールの既往歴等)等に分類されている。

[0007] (iv) メルクマニュアル第17版、第14節、173章においては、睡眠障害は、眠りにつく障害、眠りの持続の障害、眠り過ぎの障害、睡眠に関連した異常行動を起こす障害等として定義され、(1) 不眠症(眠りにつく障害、眠りを続けることの困難、睡眠パターンが障害されて十分睡眠がとれないこと等として定義されている:例えば初期不眠症(就眠困難)、早朝覚醒、睡眠周期の逆転、反動不眠等)、(2) 過眠症(絶対的睡眠時間の25%またはそれ以上の病的増加として定義されている:例えばナルコレプシ

一、睡眠発作等)、(3) 睡眠時無呼吸症候群、錯眠等の症状(患者による主訴)に分類されている。

[0008] (v) 実際の臨床治療においては、上記で提唱された国際分類とは別に、大きく(1) 不眠症、(2) 過眠症、(3) 睡眠時随伴症、および(4) 睡眠・覚醒スケジュール障害(ICS Dの概日リズム性睡眠障害に相当する)という患者による主訴に基づいた症状的な分類がなされ、病因に応じて、それぞれに適した対処的な薬物療法がなされている。

このように多様な症状や病因をもつ睡眠障害に対しては、その症状や病因に合わせて、例えば、(i) 不眠の症状には、夜間の睡眠における入眠、熟眠等を助ける薬剤(例えばバルビツール酸系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤等の鎮静睡眠薬、向精神薬、抗うつ薬等)などを用い、(ii) 過眠の症状には、昼間の眠気における覚醒作用を有する薬剤(例えば精神賦活剤等)などを用い、非薬物療法と組み合わせた全体的な睡眠・覚醒スケジュールの調整が提唱されている。

[0009] 一方、カフェインが覚醒作用を有することは古くから知られている。近年、このカフェインによる覚醒作用は、アデノシンA_{2A}受容体により調節されていることが報告された[非特許文献1参照]。

一方、アデノシンA₃受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体(特許文献1および2参照)、アデノシンA_{2B}受容体拮抗作用およびアデノシンA₃受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体(特許文献3および4参照)、アデノシンA₁受容体拮抗作用およびアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体(特許文献5参照)、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体(特許文献6～8参照)等が知られている。

特許文献1:国際公開第99/21555号パンフレット

特許文献2:特開2001-114779号公報

特許文献3:国際公開第99/64418号パンフレット

特許文献4:米国特許出願公開第2004-0053982号明細書

特許文献5:国際公開第03/039451号パンフレット

特許文献6:国際公開第2005/039572号パンフレット

特許文献7:国際公開第2005/063743号パンフレット

特許文献8:国際公開第2006/032273号パンフレット

非特許文献1:ネイチャー・ニューロサイエンス(Nature Neuroscience)、p.1、(2005年)

発明の開示

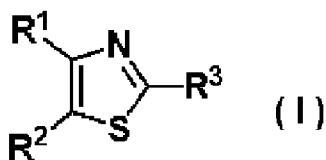
発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明の目的は、チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する過眠症などの睡眠障害[例えばナルコレプシー(narcolepsy)、反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)、外傷性過眠症(posttraumatic hypersomnia)、概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorder)等]の治療および／または予防剤、昼間の眠気を改善する薬剤などを提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0011] (1) 一般式(I)

- [0012] [化1]



- [0013] <式中、R¹は置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む5員環芳香族複素環基を表し、

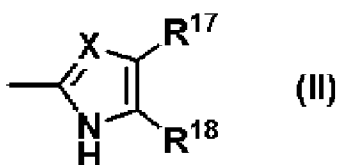
R²はハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、-N R⁴R⁵(式中、R⁴およびR⁵は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは

は非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す)または $-\text{COR}^6$ (式中、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す)または $-\text{OR}^9$ (式中、 R^9 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す)を表し、

R^3 は $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ { 式中、 R^{10} および R^{11} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-\text{COR}^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す)] を表す } を表し、

ル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-N R^{13} R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す) または $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す) を表す] を表すか、または隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す}、 $-CONHR^{16}$ (式中、 R^{16} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す) または一般式(II)

[0014] [化2]



[0015] (式中、 $=X-$ は $=CH-$ または $=N-$ を表し、 R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または R^{17} と R^{18} が、それぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成する)を表す>

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害の治療および／または予防剤。

(2) R^1 が置換もしくは非置換のフリルである(1)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(3) R^2 が $-COR^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)である(1)または(2)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(4) R^2 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である(1)または(2)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(5) R^2 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(1)または(2)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(6) R^6 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基である(3)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(7) R^6 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(3)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(8) R^6 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である(3)記載の睡眠障害の治療

および／または予防剤。

(9) R^6 が置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基である(3)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(10) R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキルである(3)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(11) R^3 が $-NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(10)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(12) R^3 が $-NHR^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同義である)である(1)～(10)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(13) R^{11} が $-COR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)である(11)または(12)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(14) R^{12} が置換もしくは非置換のアリールである(13)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(15) R^{12} が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(13)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(16) R^{12} が $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である)である(13)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

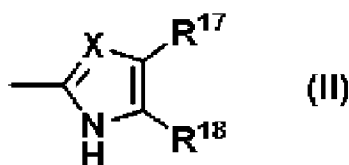
(17) R^{12} が置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである(13)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(18) R^{12} が置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルである(13)記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(19) R^3 が $-CONHR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である)である(1)～(10)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(20) R^3 が一般式(II)

[0016] [化3]



[0017] (式中、X、R¹⁷およびR¹⁸はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(10)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(21) 睡眠障害が過眠症である(1)～(20)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(22) 睡眠障害がナルコレプシー(narcolepsy)、反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)および外傷性過眠症(posttraumatic hypersomnia)から選ばれる睡眠障害である(1)～(20)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(23) 睡眠障害が概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorders)である(1)～(20)のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

(24) (1)～(20)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有する昼間の眠気を改善する薬剤。

(25) (1)～(20)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを含む睡眠障害の治療および／または予防方法。

(26) 睡眠障害が過眠症である(25)記載の方法。

(27) 睡眠障害がナルコレプシー(narcolepsy)、反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)および外傷性過眠症(posttraumatic hypersomnia)から選ばれる睡眠障害である(25)記載の方法。

(28) 睡眠障害が概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorders)である(25)記載の方法。

(29) (1)～(20)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを含む昼間の眠気を改善する方法。

(30) 睡眠障害の治療および／または予防剤の製造のための(1)～(20)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(31) 睡眠障害が過眠症である(30)記載の使用。

(32) 睡眠障害がナルコレプシー(narcolepsy)、反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)および外傷性過眠症(

posttraumatic hypersomnia)から選ばれる睡眠障害である(30)記載の使用。

(33) 睡眠障害が概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorders)である(30)記載の使用。

(34) 昼間の眠気を改善する薬剤の製造のための(1)～(20)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0018] 本発明により、チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、中でも過眠および／または昼間の眠気を伴う睡眠障害[例えばナルコレプシー(narcolepsy)、反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)、外傷性過眠症(posttraumatic hypersomnia)、概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorder)等]の治療および／または予防剤が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等があげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等があげられる。

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数4～8の架橋環式炭化水素基、炭素数3～8のシクロアルキルがスピロ結合した二環性または三環性のスピロ炭化水素基等があげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、ノルアダマンチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、スピロ[4. 5]デカニル等があげられる。

(v) アリールおよびアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～10のアリールがあげられ、具体的には例えばフェニル、ナフチル等があげられる。

(vi) 芳香族複素環基および芳香族複素環アルキルの芳香族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられる。具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、N-オキソピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フロ[2, 3-b]ピリジル等があげられる。

(vii) 少なくとも1つの酸素原子を含む5員環芳香族複素環基としては、例えば前記の芳香族複素環基(vi)で例示した5員の単環性芳香族複素環基のうち、少なくとも1つの酸素原子を含む5員の単環性芳香族複素環基があげられ、具体的にはフリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル等があげられる。

(viii) 脂環式複素環基および脂環式複素環アルキルの脂環式複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む3～8員の単環性脂環式複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む縮環性脂環式複素環基、2つの橋頭炭素原子を含む5～10員の環であり該橋頭炭素

原子で橋かけ結合した窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む架橋環式複素環基、4～8員の環がスピロ結合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含むスピロ脂環式複素環基等があげられる。具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、オキサゾリニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジニル、ジヒドロピリダジニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサラニル、チオラニル、チアニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロオキサゼピニル、ペルヒドロチアゼピニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、ペルヒドロジアゼピニル、スクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル、1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカニル、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニル、オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジニル、オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]チアジニル、1-オキサスピロ[4. 5]デカニル、1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、7-オキサ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル等があげられる。

(ix) 芳香族複素環アルキルおよび脂環式複素環アルキルのアルキレン部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキレンがあげられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン等があげられる。

(x) アラルキルとしては、例えば炭素数7～16のアラルキルがあげられ、より具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフ

チルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチル等があげられる。

(xi) 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル等があげられる。

(xii) それぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒に形成される炭素環における炭素環部分としては、例えば3～8員の脂環式または芳香族炭素環があげられ、具体的にはシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、ベンゼン等があげられる。

(xiii) それぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒に形成される複素環における複素環部分としては、例えば3～8員の脂環式または芳香族複素環があげられ、具体的には窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む3～8員の単環性の脂環式または芳香族複素環、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含む縮環性の脂環式または芳香族複素環があげられる。具体的にはピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサゾリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキセパン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロ

ピリジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン、ジヒドロピリダジン、オキシラン、オキセタン、オキソラン、チオラン、チアン、アジリジン、アゼチジン、アゾリジン、ペルヒドロオキサゼピン、ペルヒドロチアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ペルヒドロアゾシン、ペルヒドロジアゼピン、スクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、1, 3-ベンゾジオキソン、1, 4-ベンゾジオキサン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン、フラン、チオフエン、ピロール、ピリジン、N-オキソピリジン、ピラジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、ピリミジン、ピリダジン、インドリン、イソインドリン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン等があげられる。

(xiv) ハロゲンハフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

(xv) 少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基としては、例えば前記の脂環式複素環基(viii)で例示した少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基があげられ、具体的にはモルホリニル、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジニル、オキシラニル、オキセタニル、オキソラニル、ペルヒドロオキサゼピニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル、1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカニル、オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジニル等があげられる。

(xvi) 置換低級アルキルにおける置換基(A)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルファニル、-NR^xR^y(式中、R^xおよびR^yは同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアダマンチル、置換もしくは非置換のアラルキ

ル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環オキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルスルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルスルファニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルスルファニル等があげられる。

[0020] 置換基(A)で例示した置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルキルスルファニル、 $-NR^xR^y$ における置換低級アルキルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシイミノ、メキシイミノ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の置換低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、アリールオキシ、芳香族複素環オキシ、脂環式複素環オキシ、アラルキルオキシ、アラルキルアミノ、芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルアミノ、脂環式複素環アルキルオキシ、脂環式複素環アルキルアミノ等があげられる。

[0021] 置換基(a)で例示した置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる。

置換基(A)で例示した $-NR^xR^y$ における R^x および R^y の定義のうちの置換アダマンチルにおける置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的には低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、オキシ、ホルミル等があげられる。

[0022] 置換基(A)で例示した置換シクロアルキル、置換脂環式複素環アルキルオキシ、置

換脂環式複素環アルキルスルファニルおよび $-NR^xR^y$ における R^x および R^y の定義のうちの置換脂環式複素環アルキルにおける置換基(d)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキル、オキソ、ホルミル等があげられる。

[0023] 置換基(A)で例示した置換アリールオキシ、置換芳香族複素環オキシ、置換脂環式複素環オキシ、置換アラルキルオキシ、置換アラルキルスルファニル、置換芳香族複素環アルキルオキシ、置換芳香族複素環アルキルスルファニルならびに $-NR^xR^y$ における R^x および R^y の定義のうちの置換アラルキルおよび置換芳香族複素環アルキルにおける置換基(e)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルホニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、脂環式複素環基、芳香族複素環基、アリールオキシ、芳香族複素環オキシ、脂環式複素環オキシ、アラルキル、芳香族複素環アルキル、脂環式複素環アルキル、アラルキルカルボニル、芳香族複素環アルキルカルボニル、脂環式複素環アルキルカルボニル等があげられる。

[0024] 置換基(e)で例示した置換低級アルキルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的には置換基(b)で例示した基等があげられる。

上記の置換基(A)のうち、より好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン;ヒドロキシ;シアノ;カルボキシ;ホルミル;ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルコキシ;低級アルカノイルオキシ;低級アルキルスルファニル; $-NR^{x1}R^{y1}$ (式中、 R^{x1} および R^{y1} は同一または異なって、水素原子;ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;オキソ、ヒドロキシおよび低級

アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアダマンチル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアラキル;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル;またはオキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキルを表す);シクロアルキル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアリーロキシ;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアラキルオキシ;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ;ならびにオキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキルオキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基があげられ、

さらに好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン;ヒドロキシ;低級アルコキシ;—NR^{X1}R^{Y1}(式中、R^{X1}およびR^{Y1}は同一または異なって、水素原子;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;またはヒドロキシで置換されていてもよいアダマンチルを表す);アリーロキシ;ならびに芳香族複素環オキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基があげられる。

(xvii) 置換低級アルカノイル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルコキシ、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基(B)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には置換基(A)で例示した基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等があげられる。

[0025] 置換基(B)で例示した置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基(f)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には

置換基(a)で例示した基、低級アルキル等があげられる。

置換基(B)で例示した置換脂環式複素環基における置換基(g)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキル、オキソ、ホルミル等があげられる。

- [0026] 上記の置換基(B)のうち、より好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン;ヒドロキシ;シアノ;カルボキシ;ホルミル;ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよび低級アルキルアミノから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい低級アルコキシ;低級アルカノイルオキシ;低級アルキルスルファニル;
 $-NR^{x1}R^{y1}$ (式中、 R^{x1} および R^{y1} はそれぞれ前記と同義である);シクロアルキル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアリールオキシ;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアラールキルオキシ;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ;オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキルオキシ;アリール;ならびに芳香族複素環基からなる群から選ばれる1～3個の置換基があげられ、
さらにより好ましい置換基としては、例えば、ヒドロキシ、低級アルコキシおよびアリールからなる群から選ばれる1～3個の置換基があげられる。

(xviii) 置換シクロアルキルおよびそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒になって形成される置換炭素環における置換基(C)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には置換基(A)で例示した基、低級アルキル、オキソ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等があげられる。

- [0027] 上記の置換基(C)のうち、より好ましい置換基としては、例えば、低級アルキル;オキソ;メチレンジオキシ;エチレンジオキシ;トリメチレンジオキシ;ハロゲン;ヒドロキシ;シアノ;カルボキシ;ホルミル;ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよび低級アルキルアミノから選択される1～3個の置換基で置換されてい

てもよい低級アルコキシ;

低級アルカノイルオキシ;低級アルキルスルファニル; $-\text{NR}^{\text{x}1}\text{R}^{\text{y}1}$ (式中、 $\text{R}^{\text{x}1}$ および $\text{R}^{\text{y}1}$ はそれぞれ前記と同義である);シクロアルキル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアリールオキシ;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアラルキルオキシ;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ;ならびにオキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシおよび低級アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキルオキシからなる群から選ばれる1~3個の置換基があげられ、さらにより好ましい置換基としては、例えば低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、エチレンジオキシおよびトリメチレンジオキシからなる群から選ばれる1~3個の置換基があげられる。

(xix) 置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換芳香族複素環基、少なくとも1つの酸素原子を含む置換5員環芳香族複素環基、置換フリル、置換芳香族複素環アルキルおよびそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒に形成される複素環における置換基(D)としては、同一または異なって例えば置換数1~4の置換基があげられ、具体的にはオキソ、ヒドロキシイミノ、メキシイミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、 $-\text{NR}^{\text{x}2}\text{R}^{\text{y}2}$ (式中、 $\text{R}^{\text{x}2}$ および $\text{R}^{\text{y}2}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルスルファニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノスルホニル、置換も

しくは非置換のジ低級アルキルアミノスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルカルバモイル、芳香族複素環カルボニル、脂環式複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環オキシ、トリ(低級アルキル)シリル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルスルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルスルファニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルスルファニル等があげられる。

[0028] 置換基(D)で例示した置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシ、 $-NR^{x2}R^{y2}$ における R^{x2} および R^{y2} の定義のうちの置換低級アルキル、置換低級アルキルスルファニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルキルアミノスルホニル、置換ジ低級アルキルアミノスルホニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルカルバモイルおよび置換ジ低級アルキルカルバモイルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基等があげられる。

[0029] 置換基(D)で例示した置換アリール、置換アリールオキシ、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環オキシ、置換脂環式複素環オキシ、置換アラルキル、置換芳香族複素環アルキル、置換アラルキルオキシ、置換アラルキルスルファニル、置換芳香族複素環アルキルオキシ、置換芳香族複素環アルキルスルファニルならびに $-NR^{x2}R^{y2}$ における R^{x2} および R^{y2} の定義のうちの置換アラルキル、および置換芳香族複素環アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には置換基(e)で例示した基等があげられる。

[0030] 置換基(D)で例示した置換シクロアルキル、置換脂環式複素環基、置換脂環式複

素環アルキル、置換脂環式複素環アルキルオキシ、置換脂環式複素環アルキルスルファニルおよび $-NR^{x2}R^{y2}$ における R^{x2} および R^{y2} の定義のうちの置換脂環式複素環アルキルにおける置換基(h)としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキル、オキソ等があげられる。

[0031] 上記の置換基(D)のうち、より好ましい置換基としては、例えば、オキソ;ヒドロキシイミノ;メトキシイミノ;ハロゲン;ヒドロキシ;ニトロ;シアノ;カルボキシ;ホルミル;ハロゲン、 $-OR^{z1}$ [式中、 R^{z1} は水素原子;ヒドロキシ、低級アルコキシおよび $-NR^{x3}R^{y3}$ (式中、 R^{x3} および R^{y3} は同一または異なって、水素原子;またはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルを表す)から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアラルキル;または低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルを表す]、および $-NR^{x4}R^{y4}$ (式中、 R^{x4} および R^{y4} は同一または異なって、水素原子;またはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルを表す)から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;シクロアルキル;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアリール;低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基;オキソ、低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環基;低級アルカノイル;低級アルコキシカルボニル;カルバモイル;低級アルキルカルバモイル;ジ低級アルキルカルバモイル;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアラルキル;低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル;オキソ、低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低

級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい低級アルコキシ;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアラルキルオキシ;低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ; $-NR^{x5}R^{y5}$ (式中 R^{x5} および R^{y5} は同一または異なって、水素原子;ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアラルキル;低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル;またはオキソ、低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキルを表す);低級アルキルスルホニル;ならびにトリ(低級アルキル)シリルからなる群から選択される1～3個の置換基があげられ、

さらにより好ましい置換基としては、例えば、オキソ、ヒドロキシイミノ;ハロゲン;ヒドロキシ;ニトロ;シアノ;カルボキシ;ホルミル;ハロゲン、 $-OR^{z1}$ [式中、 R^{z1} は水素原子または $-NR^{x3}R^{y3}$ (式中、 R^{x3} および R^{y3} は同一または異なって、水素原子;または低級アルキルを表す)で置換されていてもよい低級アルキルを表す]、および $-NR^{x4}R^{y4}$ (式中、 R^{x4} および R^{y4} は同一または異なって、水素原子;または低級アルコキシまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルを表す)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;シクロアルキル;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいアリール;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基;オキソ、低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキル;低級アルカノイル;低級アルキルカルバモイル;ジ低級アルキルカルバモイル;アラルキル;芳香族複素環アルキル;脂環式複素環基;低級アルコキシ; $-NR^{x5}R^{y5}$ (式中 R^{x5} および R^{y5} は同一または異なって、水素原子;またはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキルを表す);低級アルキルスルホニル;ならびにトリ(低級アルキル)シリルか

らなる群から選ばれる1～3個の置換基があげられる。

(xx) 置換脂環式複素環基、置換脂環式複素環アルキル、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換含窒素複素環基、および少なくとも1つの酸素原子を含む置換脂環式複素環基における置換基(E)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には置換基(D)で例示した基、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、オキソ等があげられる。

[0032] 上記の置換基(E)のうち、より好ましい置換基としては、例えば、メチレンジオキシ；エチレンジオキシ；トリメチレンジオキシ；オキソ；ヒドロキシイミノ；メキシイミノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；ホルミル；シクロアルキル、ハロゲン、 $-OR^{z2}$ [式中、 R^{z2} は水素原子；ヒドロキシ、低級アルコキシ、および $-NR^{x6}R^{y6}$ (式中、 R^{x6} および R^{y6} は同一または異なって、水素原子；またはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノから選択される1～3個の置換基で置換されているもよい低級アルキルを表す) から選択される1～3個の置換基で置換されているもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよいアラルキル；または低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよい芳香族複素環アルキルを表す]、および $-NR^{x7}R^{y7}$ (式中、 R^{x7} および R^{y7} は同一または異なって、水素原子；またはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されているもよい低級アルキルを表す) で置換されているもよい低級アルキル；シクロアルキル；ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよいアリール；低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよい芳香族複素環基；オキソ、低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよい脂環式複素環基；低級アルカノイル；低級アルコキシカルボニル；カルバモイル；低級アルキルカルバモイル；ジ低級アルキルカルバモイル；ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよいアラルキル；低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されているもよい芳香族複素環アルキル；オキソ、低

級アルキル、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい脂環式複素環アルキル;ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルコキシ;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアラルキルオキシ;低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ; $-NR^{x8}R^{y8}$ (式中 R^{x8} および R^{y8} は同一または異なって、水素原子;ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいアラルキル;低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル;またはオキシ、低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい脂環式複素環アルキルを表す);低級アルキルスルホニル;低級アルキルアミノスルホニル;ならびにジ低級アルキルアミノスルホニルからなる群から選択される1~3個の置換基があげられ、

さらにより好ましい置換基としては、例えば、エチレンジオキシ;オキシ;ハロゲン;ヒドロキシ;シアノ;シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル;アリール;芳香族複素環基;脂環式複素環基;低級アルコキシカルボニル;ジ低級アルキルカルバモイル;芳香族複素環アルキル;低級アルコキシ; $-NR^{x9}R^{y9}$ (式中 R^{x9} および R^{y9} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す);低級アルキルスルホニル;ならびにジ低級アルキルアミノスルホニルからなる群から選ばれる1~3個の置換基があげられる。

[0033] 上記(xvi)~(xx)で例示した、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、ジ低級アルキルアミノスルホニルおよびトリ(低級アルキル)シリルにおける低級アルキル部分は前記低級アルキル(i)と同義であり、ジ低級

アルキルアミノ、ジ低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルアミノスルホニルにおける2つの低級アルキル部分ならびにトリ(低級アルキル)シリルにおける3つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルアミノおよびアラルキルスルファニルにおけるアラルキル部分は、前記アラルキル(x)と同義であり、ハロゲンおよびシクロアルキルは、それぞれ前記ハロゲン(xiv)およびシクロアルキル(iv)と同義である。アリール、アリールオキシのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、芳香族複素環基、芳香族複素環オキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルスルファニルおよび芳香族複素環アルキルにおける芳香族複素環基部分ならびに脂環式複素環基、脂環式複素環オキシ、脂環式複素環アルキルオキシ、脂環式複素環アルキルアミノ、脂環式複素環アルキルスルファニルおよび脂環式複素環アルキルにおける脂環式複素環基部分はそれぞれ前記芳香族複素環基(vi)および脂環式複素環基(viii)と同義である。芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルスルファニルおよび芳香族複素環アルキルならびに脂環式複素環アルキルオキシ、脂環式複素環アルキルアミノ、脂環式複素環アルキルスルファニルおよび脂環式複素環アルキルにおけるアルキレン部分は前記アルキル部分(ix)と同義である。

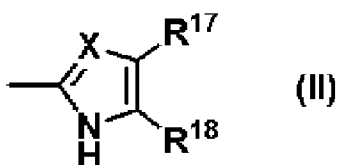
[0034] 化合物(I)の各基において、

- (1) R^1 としては、例えばフリル基などが好ましく、2-フリル基などがより好ましい。
- (2) R^2 としては、例えば置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-COR^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)などが好ましく、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-COR^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)などがより好ましい。上記の $-COR^6$ において、 R^6 としては、例えば置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基などが好ましく、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基などがより好ましく、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基などがさらに好ましく、置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子

を含む脂環式複素環基などがさらに好ましい。R⁶としては、例えば置換もしくは非置換の低級アルキルもまた好ましい。具体的には、ピリジル；モルホリノ；-COR^{6A}（式中、R^{6A}は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノなどで置換されていてよいフェニル；オキソなどで置換されていてよいシクロアルキル；低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ジメチルアミノ、脂環式複素環基などで置換されていてよいピリジル；低級アルキル、低級アルコキシなどで置換されていてよいジオキサニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルなどの少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基などを表す）などが好ましく、ピリジル；-COR^{6A}（式中、R^{6A}は前記と同義である）などがより好ましい。また、上記-COR^{6A}におけるR^{6A}としては、例えば低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノなどで置換されていてよいフェニル；低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ジメチルアミノ、脂環式複素環基などで置換されていてよいピリジル；低級アルキル、低級アルコキシなどで置換されていてよいオキサニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルなどの少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基などが好ましく、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ジメチルアミノ、脂環式複素環基などで置換されていてよいピリジル；低級アルキル、低級アルコキシなどで置換されていてよいオキサニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルなどの少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基などがさらに好ましい。

(3) R³としては、例えば-NR¹⁰R¹¹（式中、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ前記と同義である）、-CONHR¹⁶（式中、R¹⁶は前記と同義である）、一般式(II)

[0035] [化4]



[0036] (式中、 X 、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記と同義である)などが好ましく、 $-NHR^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同義である)などがより好ましい。上記の $-NHR^{11}$ において、 R^{11} としては、例えば $-COR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)などが好ましく、 $-COR^{12A}$ [式中、 R^{12A} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である)、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルなどを表す]などがより好ましく、 $-COR^{12B}$ (式中、 R^{12B} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルなどを表す)などがさらに好ましく、 $-COR^{12C}$ (式中、 R^{12C} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基などを表す)などがさらに好ましい。また、 $-COR^{12D}$ (式中、 R^{12D} は置換もしくは非置換の芳香族複素環基などを表す)、 $-COR^{12E}$ (式中、 R^{12E} は置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルなどを表す)などもさらに好ましい。

[0037] 上記であげた R^1 、 R^2 および R^3 の各好ましい基は、それぞれ対応する前記(i)～(xv)と同義であり、各基における置換基としては、例えばそれぞれ対応する前記置換基(A)、(B)、(C)、(D)および(E)であげた基があげられる。

さらに化合物(I)としては、例えば後記の試験例1で示したアデノシン A_{2A} 受容体結合試験において、化合物(I)の濃度が 3×10^{-8} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物が好ましく、 1×10^{-8} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物がより好ましく、 3×10^{-9} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物がさらに好ましく、 1×10^{-9} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物がさらに好ましい。また、同試験により得られる K_i 値が30 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物が好ましく、10 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物がより好ましく、3 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物がさらに好ましく、1 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物がさらに好ましい。

[0038] さらにまた、化合物(I)としては、アデノシン A_{2A} 受容体への親和性が、アデノシン A_1 受容体への親和性と比較し、例えば10倍以上の化合物が好ましく、50倍以上の化合物がより好ましく、100倍以上の化合物がさらに好ましく、500倍以上の化合物がさらに好ましく、1000倍以上の化合物が最も好ましい。これら親和性は、常法により求め

ることができ、例えば後記の試験例1に準じた方法で、または文献[例えばNaunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987, 355(1), p.59-63; Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987, 355(2), p.204-210; Br. J. Pharmacol. 1996, 117(8), p.1645-1652など]記載の方法などにより求めることができる。

[0039] 化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

[0040] 本発明の睡眠障害の治療および／または予防剤により治療および／または予防される、または昼間の眠気の改善剤により改善される睡眠障害としては、ICSD、ICD-10、メルク・マニュアル第17版、アメリカ精神医学界のDSM-III-RまたはDSM-IV等に示されるいずれの睡眠障害でもよい(睡眠障害の分類については、菱川泰夫著、精神神経薬理、第18巻、第2号、p.65～72を参照)。これらの睡眠障害の中でも、好ましくは、覚醒作用または眠気の改善作用により症状の治療および／または予防、あるいは改善が期待される睡眠障害、具体的には過眠および／または昼間の眠気を伴う睡眠障害等があげられる。

[0041] より具体的には、本発明の睡眠障害の治療および／または予防剤により、ナルコレプシー(narcolepsy);反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)、外傷性過眠症(posttraumatic hypersomnia)等の過眠症;時差帯域移動症候群(time zone change syndrome;ジェット時差症候群(jet lag syndrome);時差ぼけ)、交代勤務睡眠障害(shift work sleep disorder)、不規

則型睡眠覚醒障害 (irregular sleep-wake pattern)、睡眠相遅延症候群 (delayed sleep phase syndrome)、非24時間型睡眠覚醒障害 (non-24-hour sleep-wake disorder) 等の概日リズム性睡眠障害 (circadian rhythm sleep disorders) 等が治療および／または予防、あるいは改善される。

[0042] 次に化合物(I)の製造法について説明する。化合物(I)に包含される化合物はWO2005/063743等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法、または以下に示す方法によって製造することができる。

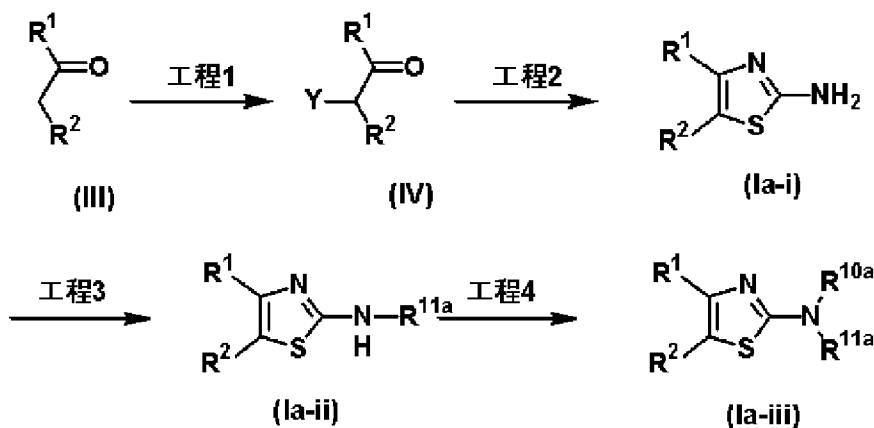
なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)]等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

[0043] 化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

製造法1

化合物(I)のうち、 R^3 が $-NH_2$ である化合物(Ia-i)、 R^3 が $-NHR^{11a}$ (式中、 R^{11a} は前記 R^1 の定義のうちの水素原子を除いた基を表す) である化合物(Ia-ii)および R^3 が $-NR^{10a}R^{11a}$ (式中、 R^{10a} は前記 R^{10} の定義のうちの水素原子を除いた基を表し、 R^{11a} は前記と同義である) である化合物(Ia-iii)は、例えば特開平5-155871、特開平11-193281等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により製造することができる。例えば、以下の工程に従って製造することができる。

[0044] [化5]



[0045] (式中、R¹、R²、R^{10a}およびR^{11a}はそれぞれ前記と同義であり、Yは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す)

工程1

化合物(IV)は、化合物(III)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1～200当量の、好ましくは1～5当量のハロゲン化剤と、－30℃と150℃の間の温度で、好ましくは0℃と100℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0046] 化合物(III)は、市販品として、または例えばWO03/35639、特開平11-193281等に記載の方法でもしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、N, N, N, N-テトラ-*n*-ブチルアンモニウム＝トリブロミド、ピリジニウム＝トリブロミド等があげられる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程2

化合物(Ia-i)は、化合物(IV)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1～20当量のチオ尿素と、－30℃と150℃の間の温度で、好ましくは室温と100℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0047] 反応に不活性な溶媒としては、例えばトルエン、ヘキサン、THF、DMF、エタノール、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程3

化合物(Ia-ii)は、化合物(Ia-i)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ好ましくは1~100当量の塩基の存在下、好ましくは1~100当量の $R^{11a}Y$ (式中、 R^{11a} および Y はそれぞれ前記と同義である)と、 -30°C と 150°C の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。また、 R^{11a} が $-\text{COR}^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)である場合には、 $R^{11a}Y$ の代わりに $R^{11a}-\text{O}-R^{11a}$ (式中、 R^{11a} は前記と同義である)を用いることもできる。

[0048] 反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、N, N-ジメチルアセトアミド(DMA)、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、N-メチルピロリドン(NMP)、スルホラン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0049] 塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、N, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等があげられる。

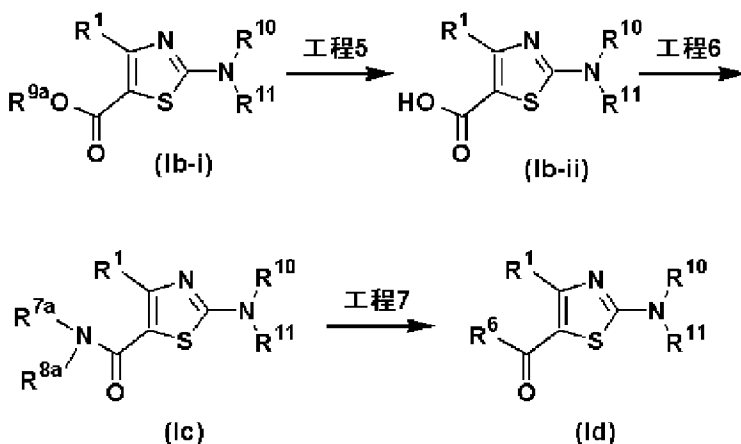
工程4

化合物(Ia-iii)は、化合物(Ia-ii)を、好ましくは1~100当量の $R^{10a}Y$ (式中、 R^{10a} および Y はそれぞれ前記と同義である)と上記工程3と同様に反応させることにより製造することができる。また、 R^{10a} が $-\text{COR}^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)である場合には、 $R^{10a}Y$ の代わりに $R^{10a}-\text{O}-R^{10a}$ (式中、 R^{10a} は前記と同義である)を用いることもできる。

製造法2

化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{COR}^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)であり、 R^3 が $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Id)は以下の工程に従って製造することもできる。

[0050] [化6]



[0051] (式中、 R^1 、 R^6 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{9a} は前記 R^9 の定義のうちの、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{7a} は、 R^7 の定義のうちの低級アルキルを表し、 R^{8a} は、 R^8 の定義のうちの低級アルコキシを表す)

工程5

化合物(Ib-ii)は、製造法1に記載の方法により得られる化合物(Ib-i)から、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)等に記載の保護基の除去方法に準じて製造することができる。

[0052] 例えば、 R^{9a} がメチルまたはエチルである場合、化合物(Ib-ii)は、化合物(Ib-i)を、水を含む溶媒中、好ましくは1当量～大過剰量の塩基で、 0°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

水を含む溶媒としては、水を含む例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒があげられ、これらの溶媒は単独でまたは混合して用いることができる。

[0053] 塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等があげられる。

また、例えば R^{9a} がtert-ブチルである場合、化合物(Ib-ii)は、化合物(Ib-i)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量の酸で、 -30°C と 100°C の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0054] 反応に不活性な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、

1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、DMF、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等があげられる。

工程6

化合物(Ic)は、化合物(Ib-ii)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~30当量の縮合剤の存在下、必要に応じ好ましくは1~30当量の添加剤の存在下、好ましくは1~100当量の $\text{HNR}^{7a}\text{R}^{8a}$ (式中、 R^{7a} および R^{8a} はそれぞれ前記と同義である)と、 -30°C と 100°C の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0055] 反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0056] 縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)、EDC塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(PyBOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等があげられる。

[0057] 添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、トリエチルアミン等があげられる。

工程7

化合物(Id)は、化合物(Ic)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~50当量の R^6M (式中、 R^6 は前記と同義であり、Mは MgCl 、 MgBr 、 MgI 、 Li 、 ZnCH_3 、 ZnCH_2CH_3 、 $\text{Ti}(\text{OC}(\text{H}(\text{CH}_3)_2)_3$)等の金属基を表す)と、 -78°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

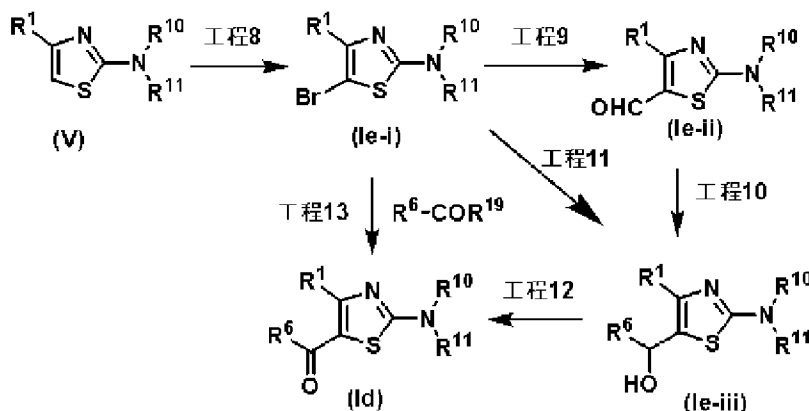
[0058] 反応に不活性な溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用

いることができる。

製造法3

化合物(Id)は以下の工程に従って製造することもできる。

[0059] [化7]



[0060] [式中、 R^1 、 R^6 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{19} はメキシ、エトキシ、プロパンオキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシ、フェノキシ、1～5個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メキシ、エトキシ、メチルなどが置換したフェノキシ、または $-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{20} はメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、 R^{21} はメキシ、エトキシなどの低級アルコキシを表す)を表す]

工程8

化合物(Ie-i)は、化合物(V)を用い、例えばジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ(J. Chem. Soc.)、p.114(1947年)等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により製造することができる。

[0061] すなわち、化合物(Ie-i)は、化合物(V)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1～20当量の臭素化剤と、 -30°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

化合物(V)は、市販品として、または例えばジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.)、第72巻、p.3722(1953年)等に記載の方法でもしくはそれらに準じた方法により得ることができる。また、製造法1記載の方法に準じて得ることもできる。

[0062] 反応に不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロ

エタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

臭素化剤としては、例えばN-ブロモコハク酸イミド、臭素、N, N, N, N-テトラ-
n-ブチルアンモニウム=トリブロミド、ピリジニウム=トリブロミド等があげられる。

工程9

化合物(Ie-ii)は、化合物(Ie-i)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~20当量の
塩基の存在下、好ましくは1~100当量のホルミル化剤と、-78℃と室温の間の温度
で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0063] 反応に不活性な溶媒としては、例えばTHF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン
、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用
いることができる。

ホルミル化剤としては、例えばDMF、N-メチル-N-フェニルホルムアミド、N-メ
チル-N-(2-ピリジル)ホルムアミド、モルホリノホルムアミド等があげられる。中で
もDMFが好ましい。

[0064] 塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)ア
ミド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化
カリウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグ
ネシウム等があげられる。

工程10

化合物(Ie-iii)は、化合物(Ie-ii)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~50当量の
 R^6M (式中、 R^6 およびMはそれぞれ前記と同義である)と、-78℃と用いる溶媒の沸点
の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0065] 反応に不活性な溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン
、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用
いることができる。

工程11

また、別法として、化合物(Ie-iii)は、化合物(Ie-i)を、反応に不活性な溶媒中、好ま
しくは1~20当量の塩基の存在下、好ましくは1~100当量の R^6CHO (式中、 R^6 は前記
と同義である)と、-78℃と室温の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより

製造することができる。

- [0066] 反応に不活性な溶媒としては、例えばTHF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウム等があげられる。

工程12

化合物(Id)は、化合物(Ie-iii)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~100当量の酸化剤で、-78℃と溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

- [0067] 反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水等があげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

- [0068] 酸化剤としては、例えばクロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、ジメチルスルホキシド(DMSO)-塩化オキサリル、DMSO-DCC、テトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩(TPAP)、Dess-Martin試薬(DMP: 1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキソール-3(1H)-オン、実験化学講座第5版、第15巻、p.27、日本化学会編、丸善(2003年))、2-ヨードキシル安息香酸(IBX)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-N-オキシド(TEMPO)、二酸化マンガン等があげられる。

工程13

化合物(Id)はまた、化合物(Ie-i)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~20当量の塩基の存在下、好ましくは1~100当量の R^6-COR^{19} (式中、 R^6 および R^{19} はそれぞれ前記と同義である)と、-78℃と室温の間の温度で、5分間~72時間反応させること

により製造することもできる。

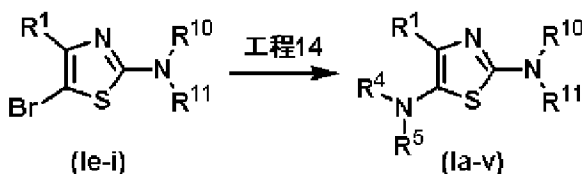
[0069] 反応に不活性な溶媒としては、例えばTHF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウム等があげられる。

製造法4

化合物(I)のうち、 R^2 が $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が $-NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ia-v)は、以下の工程に従って製造することもできる。

[0070] [化8]



[0071] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義である)

工程14

化合物(Ia-v)は、製造法3の工程8で得られる化合物(Ie-i)を用い、例えばEP518731に記載の方法でまたはそれに準じた方法により製造することができる。

すなわち、化合物(Ia-v)は、化合物(Ie-i)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ好ましくは1~100当量の塩基の存在下、好ましくは1~200当量の $HN R^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である)と、 -30°C と 150°C の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0072] 反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらは単独でまたは

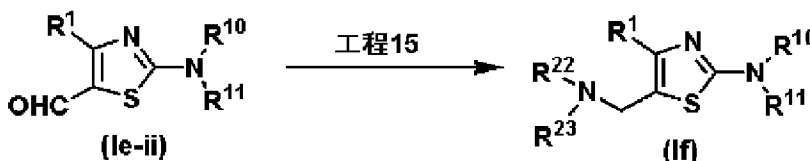
混合して用いることができる。中でもDMFまたはDMAが好ましい。

[0073] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどがあげられる。

製造法5

化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{CH}_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ (式中、 R^{22} および R^{23} は R^2 の定義のうちの置換低級アルキルにおける置換基 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ (式中、 R^x および R^y はそれぞれ前記と同義である)における R^x および R^y を表すか、または隣接する窒素原子と一緒にあって、 R^2 の定義のうちの置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルにおける脂環式複素環基を表す)である化合物(If)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0074] [化9]



[0075] (式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{22} および R^{23} はそれぞれ前記と同義である)

工程15

化合物(If)は、製造法3の工程9で得られる化合物(Ie-ii)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1～50当量の還元剤の存在下、好ましくは1～200当量の $\text{HNR}^{22}\text{R}^{23}$ (式中、 R^{22} および R^{23} はそれぞれ前記と同義である)と、 -30°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0076] 還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる。中でもトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

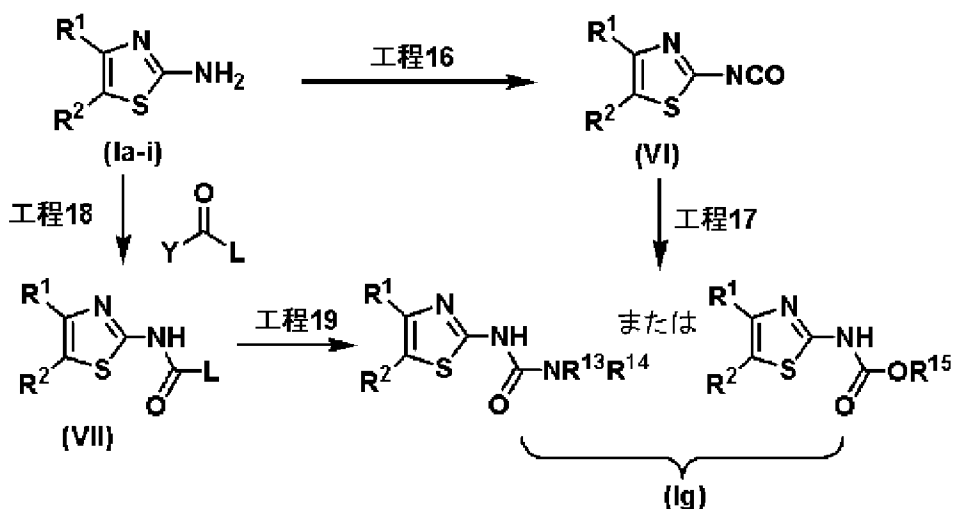
反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMF、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

製造法6

化合物(I)のうち、 R^3 が $-\text{NHCONR}^{13}\text{R}^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記と同義

である)または -NHCOOR^{15} (式中、 R^{15} は前記と同義である)である化合物(Ig)は、以下の工程に従って製造することもできる。

[0077] [化10]



[0078] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} およびYはそれぞれ前記と同義であり、Lは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン;メキシ、エトキシ、t-ブトキシなどの低級アルコキシ;フェノキシ;またはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メキシ、エトキシ、メチル、ニトロ、シアノなどが置換したフェノキシなどの脱離基を表す]

工程16

化合物(VI)は、製造法1～5などで得られる化合物(Ia-i)を用いて、実験化学講座第4版、第20巻、p.473-483、日本化学会編、丸善(1992年)等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により製造することができる。

[0079] 例えば、化合物(VI)は、化合物(Ia-i)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ好ましくは1～100当量の塩基の存在下、好ましくは1～20当量のホスゲンまたはホスゲン等価体と、 -30°C と 150°C の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0080] ホスゲン等価体としては、例えばトリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)等があげられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

工程17

化合物(Ig)は、化合物(VI)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じて好ましくは1~100当量の塩基の存在下、好ましくは1~200当量の $\text{HR}^{13}\text{R}^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記と同義である)または HOR^{15} (式中、 R^{15} は前記と同義である)と、 -30°C と 150°C の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0081] 反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0082] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU等があげられる。

また、化合物(Ig)は、工程16において化合物(VI)を単離することなく、工程17を実施することにより製造することもできる。

工程18

化合物(VII)は、化合物(Ia-i)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~50当量のYCOL (式中、YおよびLはそれぞれ前記と同義である)と、必要に応じて好ましくは1~100当量の塩基存在下、 -30°C と 150°C の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0083] YCOL (式中、YおよびLはそれぞれ前記と同義である)は、市販品として、またはジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(Journal of the American Chemical Society)、1954年、第76巻、p.4458等に記載の方法でもしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

- [0084] 塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DMAP、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等があげられる。

工程19

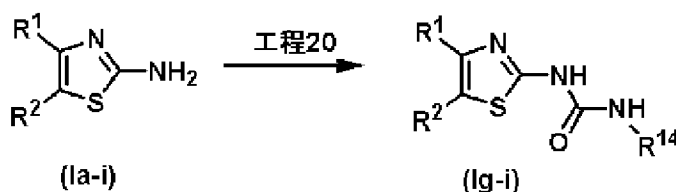
化合物(Ig)は、化合物(VII)を用いて、上記工程17と同様の方法により製造することができる。

- [0085] また、化合物(Ig)は、工程18において化合物(VII)を単離することなく、工程19を実施することにより製造することもできる。

製造法7

化合物(I)のうち、 R^3 が $-NHCONHR^{14}$ (式中、 R^{14} は前記と同義である)である化合物(Ig-i)は以下の工程に従って製造することもできる。

- [0086] [化11]



- [0087] (式中、 R^1 、 R^2 および R^{14} はそれぞれ前記と同義である)

工程20

化合物(Ig-i)は、製造法1～5などで得られる化合物(Ia-i)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1～20当量の $R^{14}-NCO$ (式中、 R^{14} は前記と同義である)と、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

- [0088] $R^{14}-NCO$ (式中、 R^{14} は前記と同義である)は、市販品として、または実験化学講座(

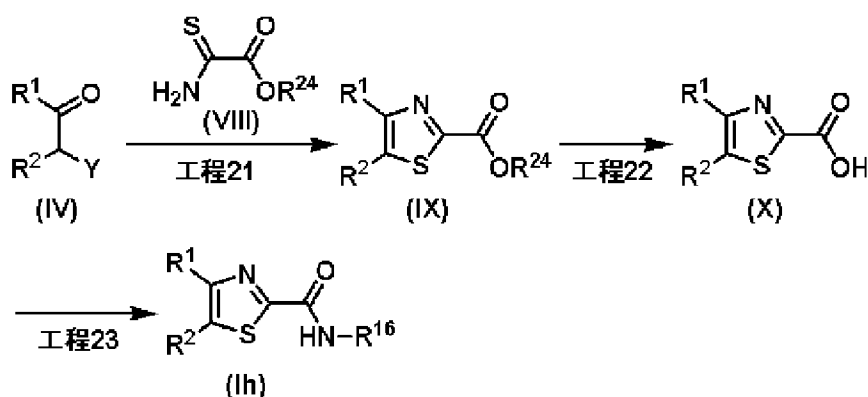
第4版)、第20巻、p.473-483、日本化学会編、丸善(1992年)等に記載の方法でもしくはそれらに準じた方法により得ることができる。。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、水等があげられる。

製造法8

化合物(I)のうち、 R^3 が $-\text{CONHR}^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である)である化合物(Ih)は、以下の工程に従って製造することができる。

[0089] [化12]



[0090] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{16} およびYそれぞれ前記と同義であり、 R^{24} はメチル、エチル、プロピル、*t*-ブチルなどの低級アルキルを表す)

工程21

化合物(IX)は、製造法1で得られる化合物(IV)を用いて、ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry)、1959年、第2巻、p.588等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により製造することができる。

[0091] 例えば、化合物(IX)は、化合物(IV)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~20当量の化合物(VIII)と、室温と100℃の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばトルエン、ヘキサン、THF、DMF、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0092] 化合物(VIII)は、市販品として、またはジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry)、1959年、第2巻、p.588等に記載の方法でもしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

また、化合物(IX)は、製造法1の工程1と同様にして、 $R^1COCH_2R^2$ から化合物(IV)を単離することなく、工程21を続けて実施することにより製造することもできる。

工程22

化合物(X)は、化合物(IX)を用いて、製造法2の工程5と同様の方法により製造することができる。

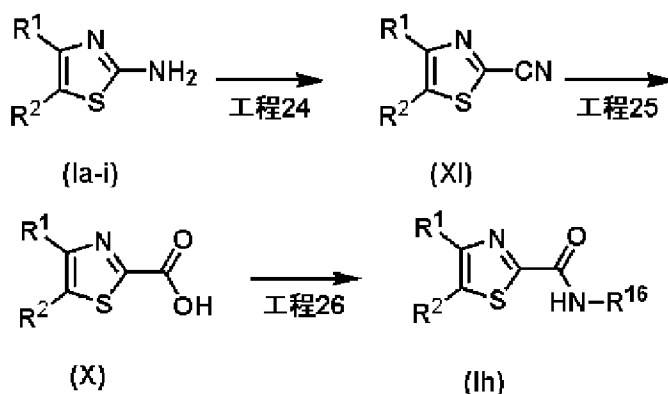
工程23

化合物(Ih)は、化合物(X)および HNR^{16} (式中、 R^{16} は前記と同義である)を用いて、製造法2の工程6と同様の方法により製造することができる。

製造法9

化合物(Ih)はまた、以下の工程に従って製造することもできる。

[0093] [化13]



[0094] (式中、 R^1 、 R^2 および R^{16} はそれぞれ前記と同義である。)

工程24

化合物(XI)は、化合物(Ia-i)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~20当量の亜硝酸化合物の存在下、好ましくは1~20当量のシアノ化剤と、 $-30^{\circ}C$ と $150^{\circ}C$ の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0095] 亜硝酸化合物としては、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸イソアミル等があげられる。

シアノ化剤としては、例えばシアン化銅(I)、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、テトラブチルアンモニウムシアニド、シアン化亜鉛、シアン化カリウム銅(I)等があげられる。

- [0096] 反応に不活性な溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程25

化合物(X)は、化合物(XI)から、実験化学講座第5版、第15巻、p.15、日本化学会編、丸善(2003年)などに記載の方法でまたはそれらに準じた方法により製造することができる。

- [0097] 例えば、化合物(XI)を、水を含む溶媒中、1当量～大過剰量の塩基で、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等があげられる。

水を含む溶媒としては、水を含む例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒があげられ、これらの溶媒は単独でまたは混合して用いることができる。

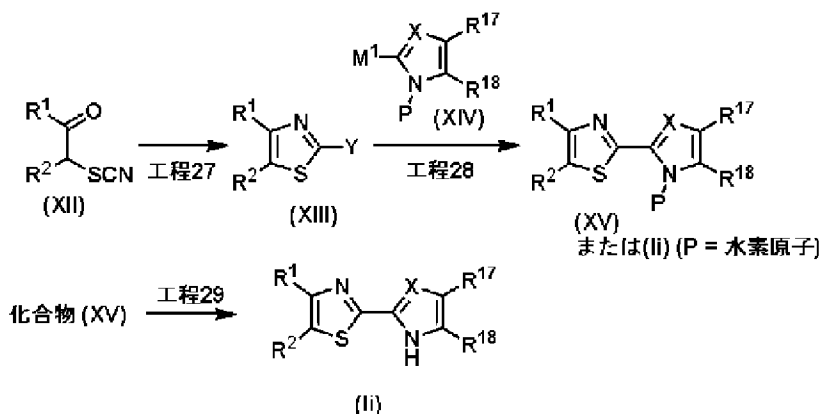
工程26

化合物(Ih)は、化合物(X)および H_2NR^{16} (式中、 R^{16} は前記と同義である)を用いて、製造法8の工程23と同様の方法により製造することができる。

製造法10

化合物(I)のうち、 R^3 が前記式(II)で表される化合物(II)は、以下の工程に従って製造することができる。

- [0098] [化14]



[0099] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{17} 、 R^{18} 、XおよびYはそれぞれ前記と同義であり、Pは水素原子または保護基(該保護基としては、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc基)、ベンジルオキシカルボニル(Z基)、ベンジル、アセチル、ベンゾイル等があげられる)を表し、 M^1 はトリメチルスズ、トリブチルスズ、トリフェニルスズ、 $-\text{B}(\text{OR}^{25})\text{OR}^{26}$ (式中、 R^{25} および R^{26} は同一または異なって、水素原子またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの低級アルキルを表す)または4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを表す]

工程27

化合物(XIII)は、化合物(XII)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1当量～過剰量のハロゲン化水素(YH)と、 -30°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0100] 化合物(XII)は、例えばジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1948年、第13巻、p.722等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により得ることができる。

ハロゲン化水素としては、例えば塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等があげられる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、酢酸、酢酸エチル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程28

化合物(XV)または(Ii)は、化合物(XIII)を、反応に不活性な溶媒中、化合物(XIV)と、触媒量のパラジウム化合物の存在下、室温と140℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

- [0101] 化合物(XV)は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、2002年、第67巻、p.7551;シンレット (Synlett)、1992年、p.805;WO03/053925等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により得ることができる。

反応は、好ましくは0.2～5当量の例えば塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等の無機塩、または例えばトリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基、好ましくは炭酸ナトリウム等の塩基を添加して行うこともできる。

- [0102] パラジウム化合物としては、例えば塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等があげられる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程29

化合物(Ii)は、有機合成化学で常用される保護基の除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法]により、化合物(XV)から保護基Pを除去することにより製造することができる。

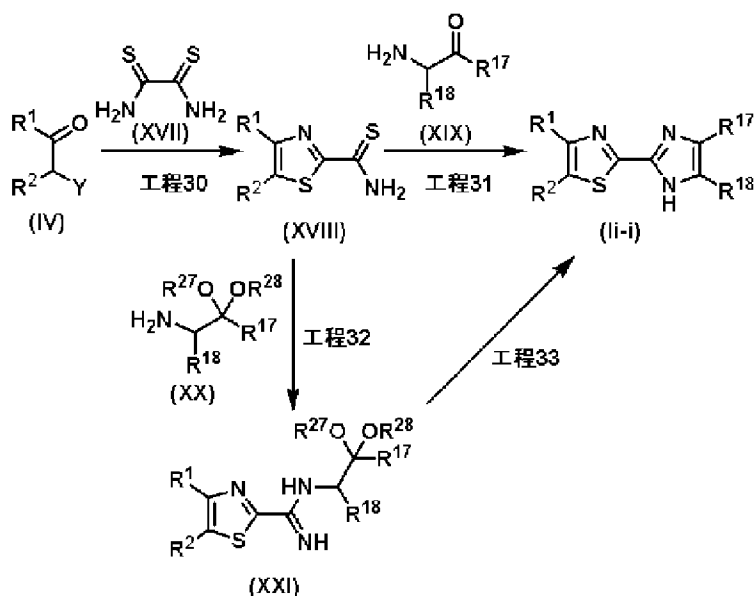
- [0103] 例えばPがBoc基である場合は、化合物(XV)を、塩酸、トリフルオロ酢酸などで処理することにより、また、PがZ基やベンジル基である場合は、化合物(XV)を、水素添加

反応などの還元反応に付すことにより化合物(II)を製造することができる。

製造法11

化合物(I)のうち、 R^3 が前記式(II)であり、Xが窒素原子である化合物(II-i)は、以下の工程に従って製造することもできる。

[0104] [化15]



[0105] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{17} 、 R^{18} およびYはそれぞれ前記と同義であり、 R^{27} および R^{28} は同一または異なって、メチル、エチル、プロピルなどの低級アルキルを表すか、または一緒になって $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ を表す]

工程30

化合物(XVIII)は、シンセティック・コミュニケーション(Synthetic Communications)、2001年、第31巻、p.3747等に記載の方法でまたはそれらに準じた方法により製造することができる。

[0106] 例えば、化合物(XVIII)は、製造法1の工程1で得られる化合物(IV)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1~20当量のルベアン酸(化合物(XVII))と、室温と100℃の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばトルエン、ヘキサン、THF、DMF、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程31

化合物(ii-i)は、化合物(XVIII)を、反応に不活性な溶媒中、過剰量のヨウ化メチルと、0℃と40℃の間の温度で、5分間～72時間反応させた後、化合物(XIX)と、室温と反応に用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

- [0107] 化合物(XIX)は、市販品として、またはジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ (Journal of the Chemical Society)、1949年、第71巻、p.2473;シンセティック・コミュニケーション (Synthetic Communications)、2000年、第30巻、p.2287等に記載の方法でもしくはそれらに準じた方法によって得ることができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばトルエン、ヘキサン、THF、DMF、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、アセトニトリル、アセトン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

- [0108] 化合物(ii-i)は、以下の2工程を経由して製造することもできる。

工程32

化合物(XXI)は、化合物(XVIII)および化合物(XX)を用いて、上記工程31と同様の方法により製造することができる。

化合物(XX)は、市販品として、またはテトラヘドロン (Tetrahedron)、1995年、第51巻、p.5147などに記載の方法でもしくはそれらに準じた方法によって得ることができる。

工程33

化合物(ii-i)は、化合物(XXI)を用いて、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)等に記載の保護基の除去方法に準じた方法により製造することができる。

- [0109] 例えば、化合物(ii-i)は、化合物(XXI)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1当量～大過剰量の酸で、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等があげられる。

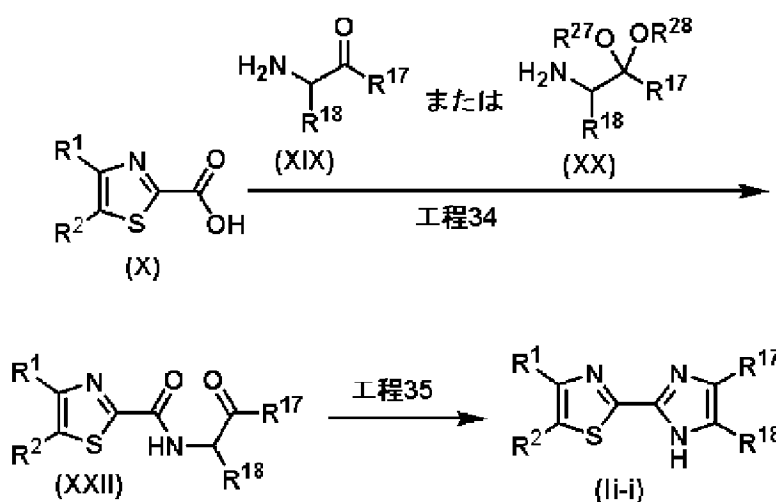
反応に不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、ジエチルエーテル、THF、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0110] なお、化合物(ii-i)は、上記工程32で得られる化合物(XXI)を単離することなく、工程33を続けて実施することにより製造することもできる。

製造法12

化合物(ii-i)は、以下の工程に従って製造することもできる。

[0111] [化16]



[0112] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{27} および R^{28} はそれぞれ前記と同義である)

工程34

化合物(XXII)は、化合物(X)と化合物(XIX)または化合物(XX)を用いて、製造法9の工程26、および必要により製造法11の工程33と同様の方法を続けて実施することにより製造することができる。

工程35

化合物(ii-i)は、化合物(XXII)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、好ましくは1当量～過剰量のアンモニア化合物と、室温と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0113] アンモニア化合物としては、例えばアンモニア、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、トリフルオロ酢酸アンモニウム等があげられる。

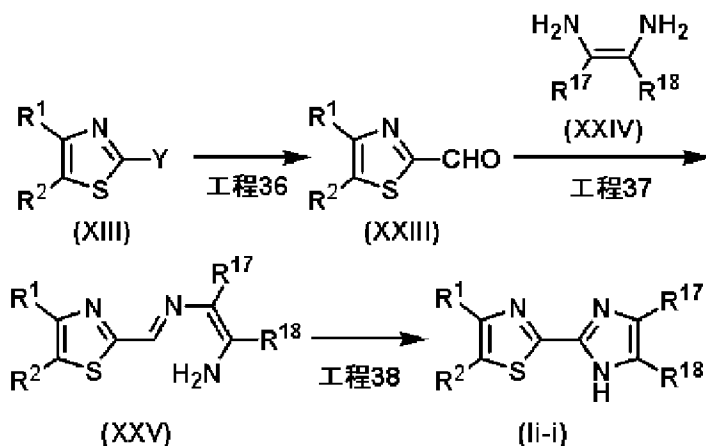
反応に不活性な溶媒としては、例えば酢酸、DMF、水等があげられ、これらは単独

でまたは混合して用いることができる。

製造法13

化合物(ii-i)は、以下の工程に従って製造することもできる。

[0114] [化17]



[0115] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{17} 、 R^{18} およびYはそれぞれ前記と同義である)

工程36

化合物(XXIII)は、製造法10の工程27で得られる化合物(XIII)を用いて、製造法3の工程9と同様の方法により製造することができる。

工程37

化合物(XXV)は、化合物(XXIII)を、溶媒中、好ましくは1~200当量の化合物(XXIV)と、 -30°C と反応に用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0116] 化合物(XXIV)は、市販品として、またはジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ(Journal of the Chemical Society)、1957年、p.2197;ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、1960年、第25巻、p.1752などに記載の方法でまたはそれらに準じた方法により得ることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、DMF、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0117] また、本工程において、溶媒としてニトロベンゼンを用いた場合には、次工程の工

程38の目的化合物である化合物(Ii-i)を、化合物(XXIII)から直接製造することができる。

工程38

化合物(Ii-i)は、化合物(XXV)を、反応に不活性な溶媒中、好ましくは1～100当量の酸化剤で、 -78°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0118] 酸化剤としては、例えばm-クロロ過安息香酸、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー1, 4-ベンゾキノン(DDQ)、ベンゾフロキサン、過マンガン酸カリウム、過酸化水素、過酢酸、tert-ブチルハイドロパーオキサイド等があげられる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水等があげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

[0119] 上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が、本発明の睡眠障害の治療および／または予防剤に使用することができる。

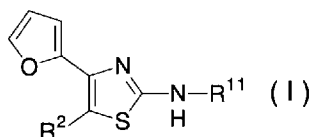
[0120] 化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の睡眠障害の治療および／または予防剤に使用することができる。

[0121] 本発明によって得られる化合物(I)の具体例を表1-1～表4に示す。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されるものではない。

[0122] [表1-1]

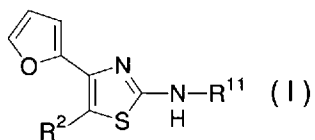
表 1 - 1



化合物番号	R ²	R ¹¹
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

[0123] [表1-2]

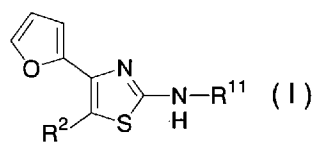
表 1 - 2



化合物番号	R ²	R ¹¹
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		

[0124] [表1-3]

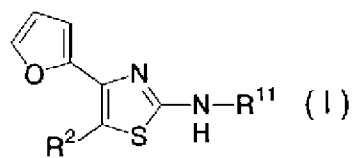
表 1 - 3



化合物番号	R ²	R ¹¹
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

[0125] [表1-4]

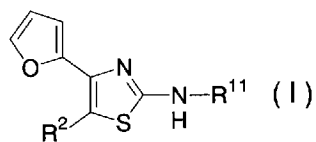
表 1 - 4



化合物番号	R ²	R ¹¹
37		
38		
39		

[0126] [表2-1]

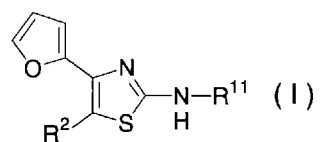
表 2 - 1

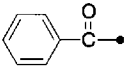
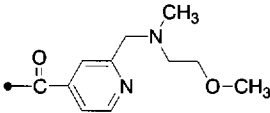
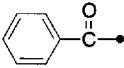
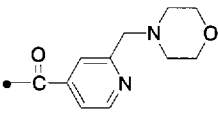
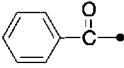
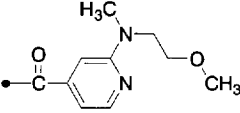
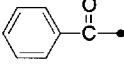
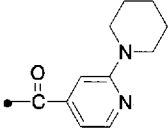
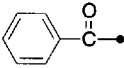
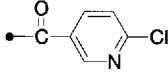
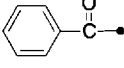
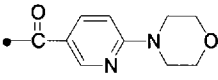
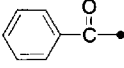
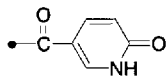
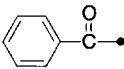
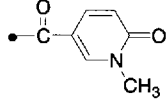
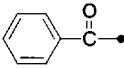
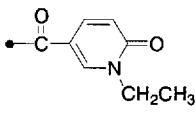


化合物番号	R ²	R ¹¹
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		

[0127] [表2-2]

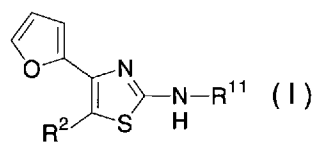
表 2 - 2

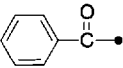
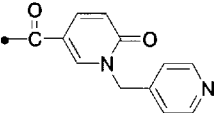
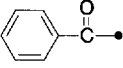
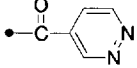
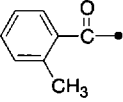
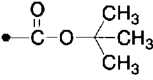
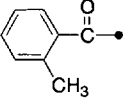
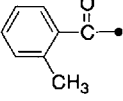
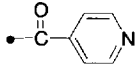
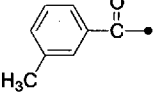
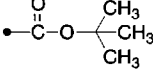
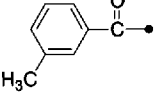
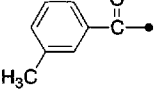
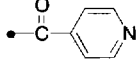
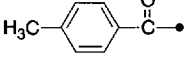
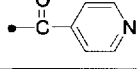


化合物番号	R ²	R ¹¹
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		

[0128] [表2-3]

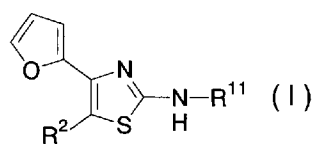
表 2 - 3



化合物番号	R ²	R ¹¹
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		

[0129] [表2-4]

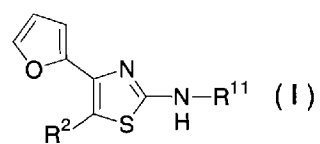
表 2 - 4



化合物番号	R ²	R ¹¹
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		

[0130] [表2-5]

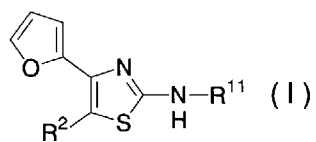
表 2 - 5



化合物番号	R ²	R ¹¹
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		

[0131] [表2-6]

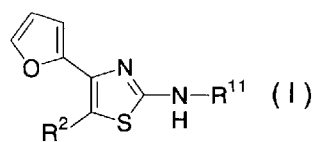
表 2 - 6



化合物番号	R ²	R ¹¹
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		

[0132] [表2-7]

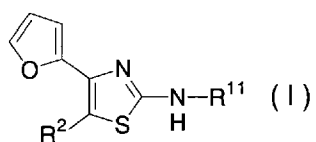
表 2 - 7



化合物番号	R ²	R ¹¹
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		

[0133] [表2-8]

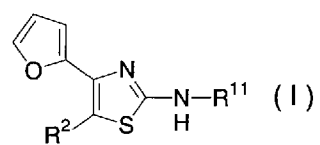
表 2 - 8



化合物番号	R ²	R ¹¹
108		
109		
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		

[0134] [表2-9]

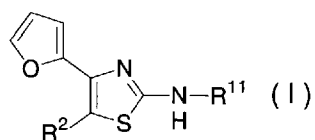
表 2 - 9



化合物番号	R ²	R ¹¹
117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		

[0135] [表2-10]

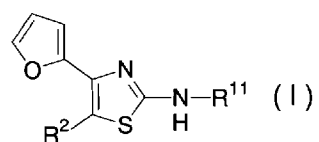
表 2 - 1 0



化合物番号	R ²	R ¹¹
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		

[0136] [表2-11]

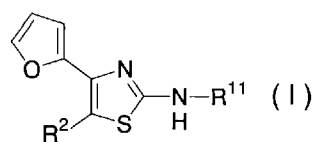
表 2 - 1 1



化合物番号	R ²	R ¹¹
134		
135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		

[0137] [表2-12]

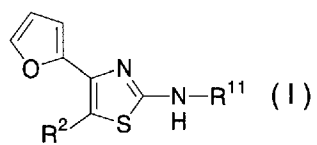
表 2 - 1 2



化合物番号	R ²	R ¹¹
144		
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

[0138] [表2-13]

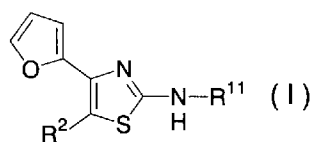
表 2 - 1 3



化合物番号	R ²	R ¹¹
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		
162		
163		
164		

[0139] [表2-14]

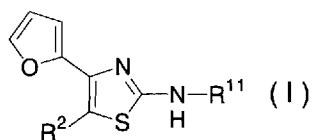
表 2 - 1 4



化合物番号	R ²	R ¹¹
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		
174		

[0140] [表2-15]

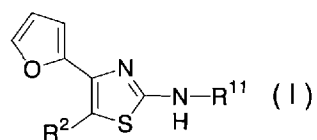
表 2-15



化合物番号	R ²	R ¹¹
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		
182		
183		
184		
185		

[0141] [表2-16]

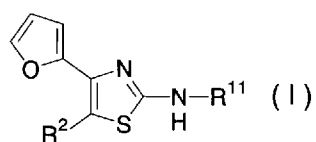
表 2 - 1 6



化合物番号	R ²	R ¹¹
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		

[0142] [表2-17]

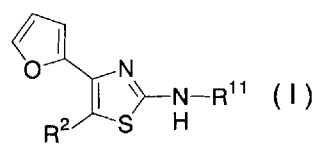
表 2-17



化合物番号	R ²	R ¹¹
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		
203		
204		

[0143] [表2-18]

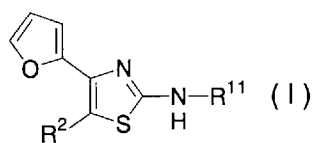
表 2-18

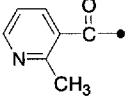
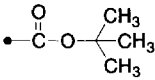
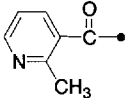
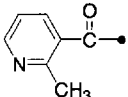
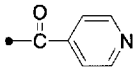
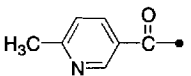
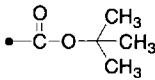
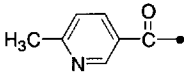
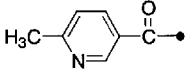
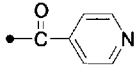
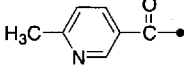
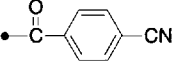
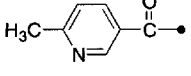
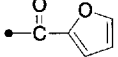
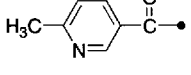
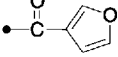
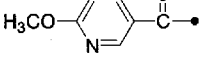
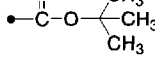
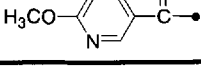


化合物番号	R ²	R ¹¹
205		$\bullet$ -H
206		
207		
208		
209		
210		$\bullet$ -H
211		
212		
213		
214		

[0144] [表2-19]

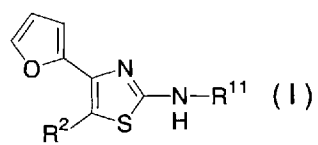
表 2 - 1 9



化合物番号	R ²	R ¹¹
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		

[0145] [表2-20]

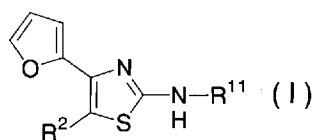
表 2 - 2 0



化合物番号	R ²	R ¹¹
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		
236		

[0146] [表2-21]

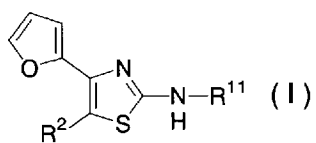
表 2 - 2 1



化合物番号	R ²	R ¹¹
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		

[0147] [表2-22]

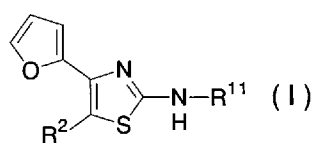
表 2-22



化合物番号	R ²	R ¹¹
245		
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		

[0148] [表2-23]

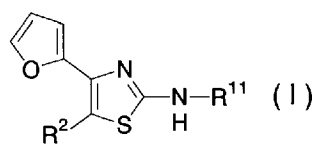
表 2 - 2 3



化合物番号	R ²	R ¹¹
255		
256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		
263		
264		
265		

[0149] [表2-24]

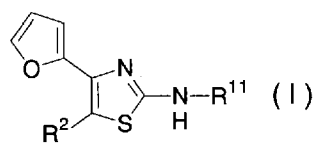
表 2 - 2 4



化合物番号	R ²	R ¹¹
266		
267		
268		
269		
270		
271		
272		
273		
274		

[0150] [表2-25]

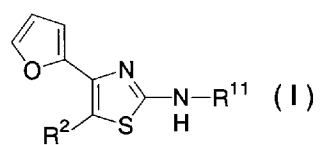
表 2-25



化合物番号	R ²	R ¹¹
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		
283		
284		

[0151] [表2-26]

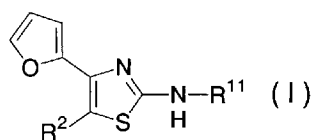
表 2-26



化合物番号	R ²	R ¹¹
285		
286		
287		
288		
289		
290		
291		
292		
293		
294		
295		

[0152] [表2-27]

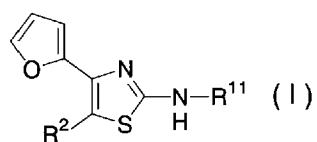
表 2-27



化合物番号	R ²	R ¹¹
296		
297		
298		
299		
300		
301		
302		
303		
304		
305		
306		

[0153] [表2-28]

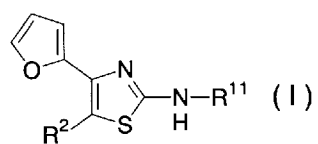
表 2-28



化合物番号	R ²	R ¹¹
307		
308		
309		
310		
311		
312		
313		
314		
315		
316		
317		

[0154] [表2-29]

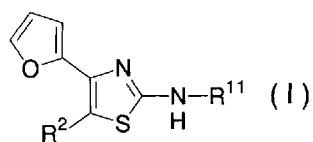
表 2 - 2 9



化合物番号	R ²	R ¹¹
318		
319		
320		
321		
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		

[0155] [表2-30]

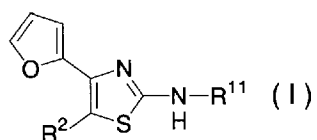
表 2 - 3 0



化合物番号	R ²	R ¹¹
329		$\bullet$ -H
330		
331		
332		
333		
334		
335		$\bullet$ -H
336		
337		
338		$\bullet$ -H
339		

[0156] [表2-31]

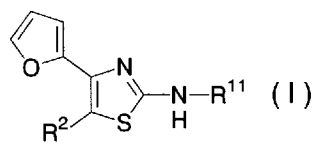
表 2 - 3 1



化合物番号	R ²	R ¹¹
340		
341		
342		
343		
344		
345		
346		
347		
348		
349		
350		

[0157] [表2-32]

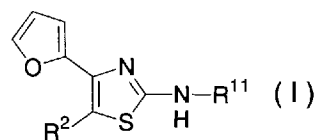
表 2-32



化合物番号	R ²	R ¹¹
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		
359		
360		
361		

[0158] [表2-33]

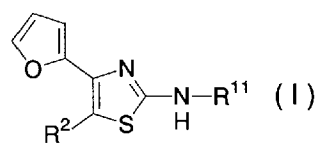
表 2 - 3 3



化合物番号	R ²	R ¹¹
362		
363		
364		
365		
366		
367		
368		
369		
370		
371		

[0159] [表2-34]

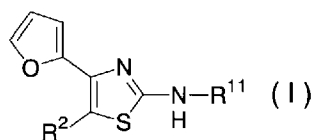
表 2-34



化合物番号	R ²	R ¹¹
372		
373		
374		
375		
376		
377		
378		
379		
380		

[0160] [表2-35]

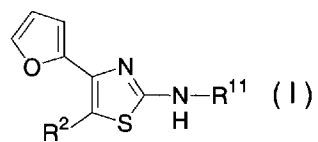
表 2 - 3 5



化合物番号	R ²	R ¹¹
381		
382		
383		
384		
385		
386		
387		
388		
389		
390		

[0161] [表2-36]

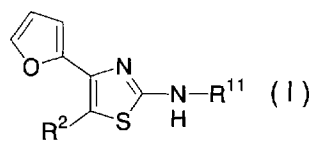
表 2 - 3 6



化合物番号	R ²	R ¹¹
391		
392		
393		
394		
395		
396		
397		
398		

[0162] [表2-37]

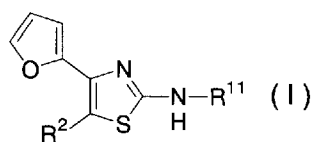
表 2 - 3 7



化合物番号	R ²	R ¹¹
399		
400		
401		
402		
403		
404		
405		
406		
407		

[0163] [表2-38]

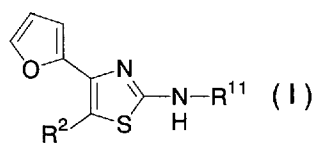
表 2 - 3 8



化合物番号	R ²	R ¹¹
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		
415		
416		
417		
418		

[0164] [表2-39]

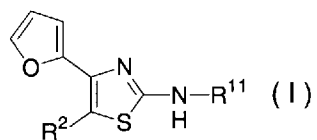
表 2-39



化合物番号	R ²	R ¹¹
419		
420		
421		
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		
429		

[0165] [表2-40]

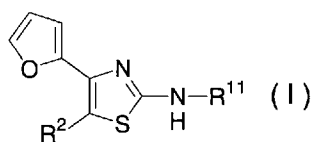
表 2-40



化合物番号	R ²	R ¹¹
430		
431		
432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		
439		
440		

[0166] [表2-41]

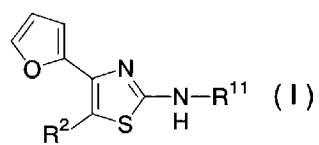
表 2 - 4 1



化合物番号	R ²	R ¹¹
441		
442		
443		
444		
445		
446		
447		
448		
449		
450		

[0167] [表2-42]

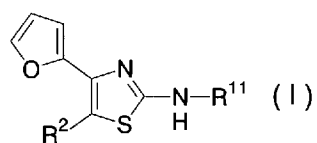
表 2-42



化合物番号	R ²	R ¹¹
451		
452		
453		
454		
455		
456		
457		
458		
459		
460		
461		

[0168] [表2-43]

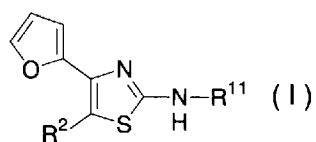
表 2 - 4 3



化合物番号	R ²	R ¹¹
462		
463		
464		
465		
466		
467		
468		
469		
470		
471		

[0169] [表2-44]

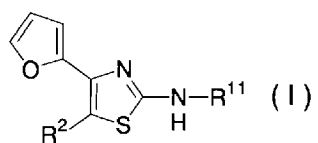
表 2 - 4 4



化合物番号	R ²	R ¹¹
472		
473		
474		
475		
476		
477		
478		
479		
480		
481		

[0170] [表2-45]

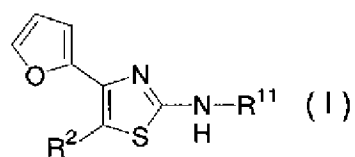
表 2 - 4 5



化合物番号	R ²	R ¹¹
482		
483		
484		
485		
486		
487		
488		
489		
490		
491		
492		

[0171] [表2-46]

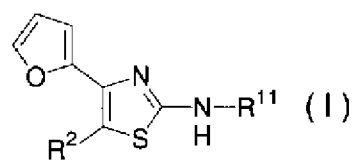
表 2-46



化合物番号	R ²	R ¹¹
493		
494		
495		
496		
497		
498		
499		
500		
501		
502		

[0172] [表2-47]

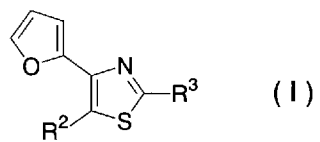
表 2-47

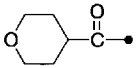
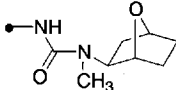
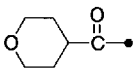
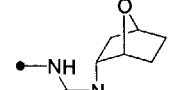
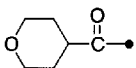
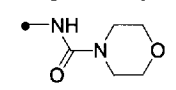
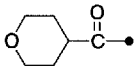
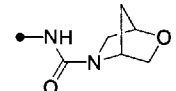
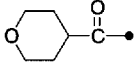
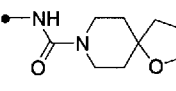
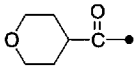
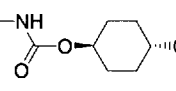
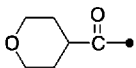
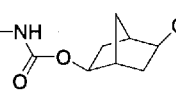
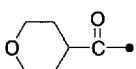
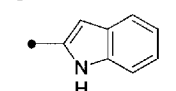
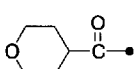
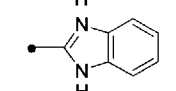
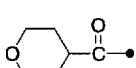
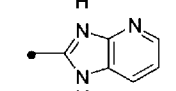
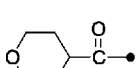
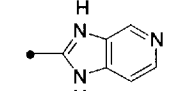


化合物番号	R ²	R ¹¹
503		
504		
505		
506		
507		
508		

[0173] [表3-1]

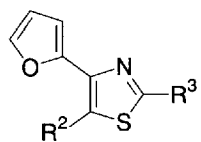
表 3 - 1



化合物番号	R ²	R ³
509		
510		
511		
512		
513		
514		
515		
516		
517		
518		
519		

[0174] [表3-2]

表 3-2

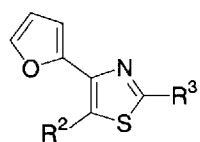


(I)

化合物番号	R ²	R ³
520		
521		
522		
523		
524		
525		
526		
527		
528		
529		

[0175] [表3-3]

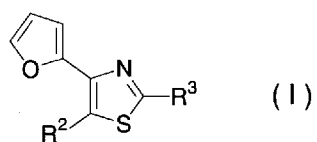
表 3 - 3

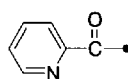
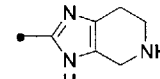
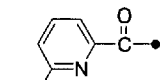
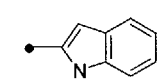
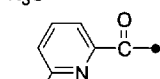
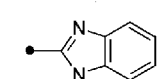
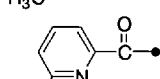
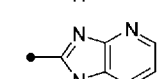
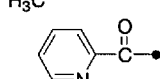
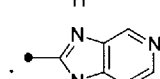
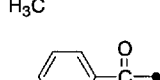
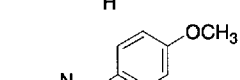
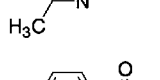
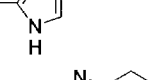
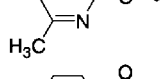
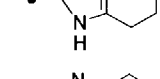
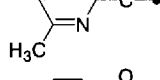
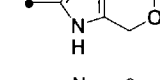
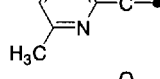
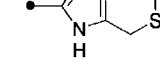


化合物番号	R ²	R ³
530		
531		
532		
533		
534		
535		
536		
537		
538		
539		
540		

[0176] [表3-4]

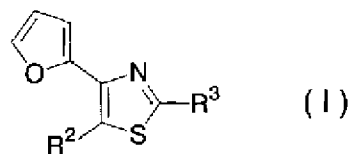
表 3 - 4



化合物番号	R ²	R ⁴
541		
542		
543		
544		
545		
546		
547		
548		
549		
550		

[0177] [表4]

表 4



化合物番号	R ²	R ⁴
551		
552		
553		
554		

[0178] 試験例1 アデノシン受容体結合作用(アデノシンA_{2A}受容体結合試験)

試験はBrunsらの方法[モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、29巻、331ページ(1986年)]に準じて行う。

ラット(SDラット、日本SLC)線条体を、氷冷した50mLの50mmol/Lトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン・塩酸塩(TrisHCl)緩衝液(pH 7.7)中で、ポリトロンホモジナイザー(Kinematica社製)で懸濁する。懸濁液を遠心分離し(48,000 xg、20分間)、得られた沈殿物に再び同量の50mmol/L TrisHCl緩衝液を加えて再懸濁し、同様の条件で遠心分離を行う。得られる最終沈殿物に、5mg(湿重量)/mLの組織濃度になるように50mmol/L TrisHCl緩衝液[10mmol/L塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織(Sigma社製)を含む]を加えて懸濁する。

[0179] 上記の精製した細胞懸濁液100 μ Lに、トリチウムで標識したCGS-21680(³H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン:40キューリー/mmol;ニュー・イングランド・ニュークリア(New England Nuclear)社製[ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメ

ンタル・セラピューティックス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、251巻、888ページ(1989年)]}80 μ L(最終濃度6.0 mmol/L)および試験化合物溶液(10^{-7} mol/L、試験化合物のDMSO溶液をTrisHCl緩衝液で希釈)20 μ Lを加える。その混合液を25°Cで120分間静置した後、ガラス繊維濾紙(GF/C; Whatman社製)上で急速吸引ろ過し、直ちに氷冷した50 mmol/L TrisHCl緩衝液200 μ Lで3回洗浄する。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、マイクロシンチ(パーキンエルマー社製)を加え、放射エネルギーをトップカウント(パーキンエルマー社製)で測定する。

[0180] 試験化合物のアデノシンA_{2A}受容体結合(^{3} H-CGS21680結合)に対する阻害率は次式により算出できる。

[0181] [数1]

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right) \times 100$$

[0182] なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での ^{3} H-CGS21680結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100 mmol/Lシクロペンチルアデノシン(CPA; Sigma社製)存在下での ^{3} H-CGS21680結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、 10^{-7} mol/Lの試験化合物存在下での ^{3} H-CGS21680結合放射エネルギーである。

[0183] 上記試験において、試験化合物の濃度を適宜調整することにより、各濃度における化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩のアデノシンA_{2A}受容体に対する阻害率を算出することができる。本試験により、化合物(I)がアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有することが示される。

試験例2 ペントバルビタールナトリウム誘発睡眠時間に対する化合物(I)の作用

本発明の化合物(I)が、ペントバルビタールナトリウム誘発睡眠時間に及ぼす影響を文献の方法に従って評価した(医薬品の開発、第9巻、医薬品の探索I、「覚醒薬」、第220-226頁、廣川書店)。

(1) 実験材料

体重19-21 gのddY系雄性マウス(日本SLC)を実験に用いた。試験化合物はいずれ

れも0.5 容量/重量%メチルセルロース(0.5%MC:和光純薬工業株式会社製)含有蒸留水(大塚製薬工場製)で懸濁して用いた。投与液量はマウスの体重10 g当たり0.1 mLとした。

(2) 実験方法

マウスを1群7匹として用いた。コントロール群には0.5%MCを、試験化合物投与群には上記の試験化合物を懸濁した溶液をそれぞれ経口投与し、その1時間後にペントバルビタールナトリウム(pentobarbital-Na:東京化成工業株式会社製、25 mg/kg)を皮下投与した。マウスを横臥位におくと直ちに正常な姿勢に戻る(これを正向反射(righting reflex)という)が、コントロール群ではペントバルビタールナトリウムの投与により、この正向反射が消失した。試験化合物投与による正向反射の消失時間を睡眠時間とみなし、投与直後から正向反射の消失した時間を測定し、該正向反射の消失時間を睡眠時間とした。その結果を表5-1および表5-2に示す。

[0184] [表5-1]

表 5 - 1

試験化合物	投与量 (mg/kg, p.o.)	睡眠時間 (分) 平均値±標準偏差
コントロール	—	52.12±5.20
1	10	15.58±8.50****
5	10	0.82±0.82***
7	10	6.38±4.58*
8	10	4.16±4.16*
11	10	22.75±6.63****
コントロール	—	35.56±5.21
95	10	0.45±0.45***
136	10	1.89±1.81***
361	10	1.65±1.40***
367	10	0.10±0.10***
376	10	0.00±0.00***
416	10	0.06±0.06***
420	10	0.00±0.00***
407	10	0.00±0.00***

＊、＊、＊、＊、＊および＊、＊、＊、＊、＊はコントロール群との間に有意差があることを示す

＊ : p<0.001, Student's t-test
 ＊＊ : p<0.01, Aspin-Welch test
 ＊＊＊ : p<0.001, Aspin-Welch test
 ＊＊＊＊＊ : p<0.01, Student's t-test

表 5 - 2

試験化合物	投与量 (mg/kg, p.o.)	睡眠時間 (分) 平均値±標準偏差
コントロール	—	40.00±5.32
508	10	14.26±4.35**
78	10	8.66±4.67*
114	10	0.63±0.53*
142	10	4.52±4.41*
157	10	9.39±5.68****
336	10	1.60±1.56***
コントロール	—	45.87±4.17
99	10	0.05±0.02***
360	10	0.03±0.02***
373	10	0.03±0.02***
365	10	0.05±0.05***
463	10	0.00±0.00***
409	10	0.05±0.05***

*、**、***および****はコントロール群との間に有意差があることを示す

* : p<0.001, Student's t-test

** : p<0.01, Aspin-Welch test

*** : p<0.001, Aspin-Welch test

**** : p<0.01, Student's t-test

[0186] 上記の結果により、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩はペントバルビタールナトリウムで誘発される睡眠時間の短縮作用を有することが示された。つまり、化合物(I)は、ペントバルビタールナトリウムなどの睡眠薬で誘発される睡眠を抑制することが示された。即ち、化合物(I)は、覚醒作用を有し、例えば睡眠障害の治療および／または予防、昼間の眠気の改善等有効であると考えられる。

[0187] 従って、化合物(I)は、睡眠障害の中でも、覚醒作用または眠気の改善作用により、それらの症状の治療および／または予防、あるいは改善が期待される睡眠障害、具体的には過眠および／または昼間の眠気を伴う睡眠障害が好適に治療および／または予防、あるいは改善されると考えられる。

より具体的には、化合物(I)の投与により、ナルコレプシー(narcolepsy);反復性過眠症(周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症(idiopathic hypersomnia)、外傷性過眠症(posttraumatic hypersomnia)等の過眠症;時差帯域移動症候群(time zone change syndrome;ジェット時差症候群(jet lag syndrome);時差ぼけ)、交代勤務睡眠障害(shift work sleep disorder)、不規則型睡眠覚醒障害(irregular sleep-wake pattern)、睡眠相遅延症候群(delayed sleep phase syndrome)、非24時間型睡眠覚醒障害(non-24-hour sleep-wake disorder)等の概日リズム性睡眠障害(circadian rhythm sleep disorders)等が好適に治療および／または予防、あるいは改善されると考えられる。

[0188] 化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される1種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0189] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等があげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

[0190] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブ

ドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤、および希釈剤、防腐剤、フレーバー類等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

[0191] 化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、通常成人1人当たり0.001～1000mg、好ましくは0.01～300mgを1日1回ないし数回投与するか、または1日1～24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0192] 以下に、実施例および参考例により、本発明を詳細に説明する。

参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)は270MHzまたは300 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例 1

[0193] 錠剤(化合物78)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物78(40g)、乳糖(286.8g)および馬鈴薯澱粉(60g)を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液(120g)を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム(1.2g)を加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

[0194] [表6]

処方	化合物 7 8	2 0	m g
	乳糖	1 4 3. 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0. 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 2

[0195] 注射剤(化合物95)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物95(1g)およびD-マンニトール(5g)を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[0196] [表7]

処方	化合物 9 5	2	m g
	D-マンニトール	1 0	m g
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2. 0 0	m L

実施例 3

[0197] 錠剤(化合物376)

化合物376(40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0198] [表8]

処方	化合物 3 7 6	2 0	m g
	乳糖	1 4 3. 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0. 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 4

[0199] 錠剤(化合物420)

化合物420(40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0200] [表9]

処方	化合物 4 2 0	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 5

[0201] 注射剤(化合物463)

化合物463(1 g)を用い、製剤例2と同様にして、標記注射剤(1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

[0202] [表10]

処方	化合物 4 6 3	2	m g
	D-マンニトール	1 0	m g
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2 . 0 0	m L

実施例 6

[0203] 錠剤(化合物1)

化合物1(40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0204] [表11]

処方	化合物 1	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 7

[0205] 注射剤(化合物1)

化合物1 (1 g)を用い、製剤例2と同様にして、標記注射剤(1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

[0206] [表12]

処方	化合物1	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

実施例 8

[0207] 錠剤(化合物407)

化合物407 (40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0208] [表13]

処方	化合物407	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

実施例 9

[0209] 錠剤(化合物409)

化合物409 (40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0210] [表14]

処方	化合物409	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

実施例 10

[0211] 錠剤(化合物373)

化合物373(40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0212] [表15]

処方	化合物 3 7 3	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 11

[0213] 錠剤(化合物416)

化合物416(40 g)を用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

[0214] [表16]

処方	化合物 4 1 6	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 12

[0215] 注射剤(化合物5)

化合物5(1 g)を用い、製剤例2と同様にして、標記注射剤(1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

[0216] [表17]

処方	化合物 5	2	m g
	D-マンニトール	1 0	m g
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2 . 0 0	m L

実施例 13

[0217] 注射剤(化合物360)

化合物360(1 g)を用い、製剤例2と同様にして、標記注射剤(1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

[0218] [表18]

処方	化合物360	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

[0219] WO2005/063743に記載の方法によって、化合物1～508をそれぞれ得た。

[参考例1] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 8.63 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

・ [参考例2] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物2)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.20 (s, 3H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 12.50 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.

[参考例3] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]メトキシアセトアミド(化合物3)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.34 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 12.5 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

[参考例4] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]シクロヘキサンカルボキサミド(化合物4)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.24–1.86 (10H, m), 2.50–2.56 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.8$

Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 12.4 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 354.

[参考例5] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物5)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.81-8.83 (m, 1H), 9.24-9.25 (m, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 349.

[参考例6] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド(化合物6)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.83-8.84 (m, 1H), 8.94-8.95 (m, 1H), 9.30-9.31 (m, 1H), 12.85 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 350.

[参考例7] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物7)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.02 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 338.

[参考例8] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]フラン-3-カルボキサミド(化合物8)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 8.30-8.62 (m, 3H), 12.84 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 338.

[参考例9] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1-オキノピリジン-3-カルボキサミド(化合物9)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.62 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H).

z, 1H), 7.96–7.99 (m, 1H), 8.44–8.46 (m, 1H), 8.66 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 8.83–8.84 (m, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 365.

[参考例10] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシピリジン-5-カルボキサミド(化合物10)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.8, 9.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 365.

[参考例11] N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-(イミダゾール-1-イルメチル)ベンズアミド(化合物11)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.23 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.65 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 10.15 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 428.

[参考例12] N-[4-(2-フリル)-5-フェニルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物12)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.53–6.55 (m, 2H), 7.43–7.46 (m, 5H), 7.61 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 13.23 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 348.

[参考例13] N-[5-ベンジル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物13)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 4.39 (s, 2H), 6.34 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.26–7.36 (m, 6H), 7.63 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 8.71 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 10.90 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M-H]^-$ 360.

[参考例14] N-[4-(2-フリル)-5-(1-オキソピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物14)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.18 (s, 3H), 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd,

J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 12.5 (br s, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 302.

[参考例15] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物15)

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 3.04 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.90 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.41 (d, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[参考例16] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物16)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.91 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 4.74 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 416.

[参考例17] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-モルホリノピリジン-5-カルボキサミド(化合物17)

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.82 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 442.

[参考例18] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-カルボキサミド(化合物18)

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.37 (s, 3H), 2.55 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 455.

[参考例19] 1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-モル

ホリノチアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物19)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–1.95 (m, 4H), 2.40–2.55 (m, 1H), 2.85–2.95 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.35–4.45 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.2, 9.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.76 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.

[参考例20] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-1-[5-(メタンスルホニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物20)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–1.90 (m, 2H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.99 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.05–3.10 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.41–4.51 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.51 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.

[参考例21] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-1-モルホリノカルボニルピペリジン-4-カルボキサミド(化合物21)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.60–1.90 (m, 4H), 2.30–2.50 (m, 1H), 2.65–2.85 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.26 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.68 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.66–3.76 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.73 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

[参考例22] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボキサミド(化合物22)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80–2.00 (m, 4H), 2.35–2.50 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.76 (ddd, $J = 3.8, 3.8, 14.6$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

[参考例23] 1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物23)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–1.95 (m, 4H), 2.25–2.45 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.78 (ddd, $J = 3.8, 3.8, 14.8$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

[参考例24] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(2-オキソピペリジノメチル)ベンズアミド(化合物24)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.81–1.84 (m, 4H), 2.48–2.51 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.22–3.26 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 9.45 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.

[参考例25] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物25)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.47 (s, 3H), 2.70–2.81 (m, 4H), 3.10–3.19 (m, 4H), 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.

[参考例26] N-[4-(2-フリル)-5-チオモルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物26)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.84–2.87 (m, 4H), 3.25–3.28 (m, 4H), 6.45 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 8.78 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 10.2 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.

[参考例27] N-[4-(2-フリル)-5-(1-オキソチオモルホリノ)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物27)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.93–3.33 (m, 8H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.

[参考例28] N-[5-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物28)

ルー2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物28)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.21–3.24 (m, 4H), 3.52–3.56 (m, 4H), 6.47 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

[参考例29] N-[4-(2-フリル)-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物29)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.11 (s, 3H), 2.98–3.02 (m, 2H), 3.21–3.25 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 0.8$, 3.3 Hz, 1H), 7.10–7.19 (m, 4H), 7.67 (dd, $J = 0.8$, 1.8 Hz, 1H), 12.08 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.

[参考例30] N-[5-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物30)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.87–1.91 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.05–3.09 (m, 4H), 3.98 (s, 4H), 6.47 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.7$, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 10.61 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.

[参考例31] N-{4-(2-フリル)-5-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]チアゾール-2-イル}アセトアミド0.5フマル酸塩(化合物31)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.09 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.03–3.07 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.41–3.45 (m, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.7$, 3.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 12.08 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

[参考例32] N-[5-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物32)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.77 (dd, $J = 1.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 8.00–8.03 (m, 3H), 8.84 (dd, $J = 1.7$, 4.6 Hz, 2H), 10.46 (s, 1H), 13.60 (br s, 1H).

[参考例33] N-[4-(2-フリル)-5-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物33)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.31–3.34 (m, 4H), 3.59–3.62 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 0.9, 3.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 8.81 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 13.02 (br s, 1H) ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 371.

[参考例34] N-[4-(2-フリル)-5-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド(化合物34)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.60–2.63 (m, 4H), 3.74–3.77 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.42–7.44 (m, 1H), 8.24–8.28 (m, 1H), 8.78–8.83 (m, 1H), 9.18–9.19 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 369.

[参考例35] N-[4-(2-フリル)-5-(2-チエニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物35)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.33 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 3.7, 5.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 1.5, 3.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 5.1$ Hz, 1H), 7.43–7.53 (m, 2H), 7.54–7.62 (m, 1H), 7.86–7.94 (m, 2H), 9.59 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.

[参考例36] N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチルインドール-2-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物36)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.55 (s, 3H), 6.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.24–7.41 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50–7.71 (m, 4H), 7.91–7.97 (m, 2H), 9.76 (br s, 1H). mp: 195–196 °C.

[参考例37] N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物37)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.46 (s, 3H), 6.21 (dd, $J = 1.6, 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.35 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379. mp: 280–282 °C.

[参考例38] N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物38)
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.49 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.7, 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.20 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.22 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379. mp: 294–295 °C.

[参考例39] N-[4-(2-フリル)-5-(1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物39)
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.32–1.34 (m, 6H), 5.17–5.22 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 13.3 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408. mp: 190–194 °C.

[参考例40] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-フリル)チアゾール-5-カルボン酸エチル(化合物40)
 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.35 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.3, 3.5$ Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.

[参考例41] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-フリル)チアゾール-5-カルボン酸(化合物41)
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50 (s, 9H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.00 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.

[参考例42] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-フリル)-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミド(化合物42)
 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.47 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.23 (b

r s, 1H).

[参考例43] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物43)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 6.38 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36–7.53 (m, 3H), 7.76–7.78 (m, 2H).

[参考例44] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=フェニル=ケトン(化合物44)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.44–7.55 (m, 3H), 8.00 (s, 2H).

[参考例45] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(化合物45)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.63 (s, 6H), 6.44 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.39–7.53 (m, 3H), 7.78–7.82 (m, 2H), 10.6 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357. mp: 153–154 °C.

[参考例46] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド(化合物46)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26–1.32 (m, 2H), 1.51–1.56 (m, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.49–7.52 (m, 1H), 7.77–7.80 (m, 2H), 10.31 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355. mp: 202–205 °C.

[参考例47] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)ベンズアミド(化合物47)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 3H), 7.56–7.73 (m, 5H), 8.16–8.20 (m, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386. mp: 222–224 °C.

[参考例48] 2-クロロメチル-N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物48)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.69 (s, 2H), 6.22 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.39–7.64 (m, 4H), 7.81–7.85 (m, 3H), 8.66–8.68 (m, 1H).

[参考例49] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(化合物49)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.30 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.30 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 2H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.81–7.87 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433. mp: 205–209 °C.

[参考例50] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノメチル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物50)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.35–7.44 (m, 3H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.64–7.69 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 1.9, 5.1$ Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.62 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.

[参考例51] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノメチル]ピリジン-4-カルボキサミド二塩酸塩(化合物51)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.87 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.48 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.41–7.49 (m, 3H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.70–7.76 (m, 2H), 8.11 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[参考例52] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(モルホリノメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(化合物52)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.52–2.53 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.72–3.75 (m, 4H), 6.29

(dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.8, 5.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83–7.87 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 475. mp: 212–213 °C

[参考例53] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物53)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.13 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.35 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 1.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.79–7.82 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 10.70 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 463. mp: 145–147 °C.

[参考例54] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-ヒペリジノピリジン-4-カルボキサミド(化合物54)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.64 (m, 6H), 3.61–3.65 (m, 4H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.43–7.51 (m, 4H), 7.58–7.63 (m, 1H), 7.72–7.74 (m, 2H), 8.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 13.38 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 459. mp: 195–198 °C.

[参考例55] 2-クロロ-N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物55)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.31 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39–7.46 (m, 3H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.79–7.82 (m, 2H), 8.16 (dd, $J = 2.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).

[参考例56] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノ-5-ピリジンカルボキサミド(化合物56)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.67–3.70 (m, 4H), 3.80–3.83 (m, 4H), 6.37 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.80–7.83 (m, 2H), 7.97 (dd, $J = 2.6, 9$

.2 Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 10.02 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 461.

[参考例57] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド(化合物57)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 8.02 (dd, $J = 2.8, 9.7$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 392. mp: > 300 °C.

[参考例58] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド(化合物58)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.99 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 406. mp: 220-225 °C.

[参考例59] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド(化合物59)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.27 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 11.28 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 420. mp: 109-114 °C.

[参考例60] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-オキソ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド(化合物60)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.22 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.10 (dd, $J = 2.5, 9.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 13.01 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 483. mp: 270-275 °C.

[参考例61] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリダジン-4-カルボキサミド(化合物61)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.22-8.25 (m, 1H), 9.51-9.53 (m, 1H), 9.71-9.73 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. mp: 225-248 °C.

[参考例62] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物62)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.13-7.40 (m, 5H), 7.50-7.55 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[参考例63] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メチルフェニル=ケトン(化合物63)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.37 (s, 3H), 6.40 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

[参考例64] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物64)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.31 (s, 3H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.58 (br s, 1H). APCI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

[参考例65] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物65)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.39 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[参考例66] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=3-メチルフェニル=ケトン(化合物66)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.25 (s, 3H), 6.41 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.80 (d,

$J = 3.2$ Hz, 1H), 7.18–7.36 (m, 6H), 7.98 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 285.

[参考例67] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物67)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.35 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.30–7.43 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.61 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 390.

[参考例68] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物68)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.37 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 13.58 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 390.

[参考例69] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物69)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.83–6.92 (m, 1H), 6.97 (ddd, $J = 0.8, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.35–7.37 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.54–7.57 (m, 1H), 8.78 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401.

[参考例70] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシフェニル=ケトン(化合物70)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.64 (s, 3H), 6.42 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.88–7.04 (m, 3H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.30–7.40 (m, 1H), 7.41–7.43 (m, 1H), 7.97 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 301.

[参考例71] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物71)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.67 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.6, 7.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 0.5, 1.6$

Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.55 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 406.

[参考例72] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物72)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.75 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 1.1, 2.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.59 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 406.

[参考例73] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物73)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.09 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.54 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 406.

[参考例74] N-[5-(2-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物74)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.43 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 1.1, 8.7, 9.5$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 1.1, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.53 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H). APCI MS m/z : $[M+H]^+$ 389.

[参考例75] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-フルオロフェニル=ケトン(化合物75)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.40 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.0, 3.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 8.17 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 289.

[参考例76] N-[5-(2-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物76)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.46 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.

36-7.46 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 394.

[参考例77] N-[5-(3-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物77)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 5H), 8.03 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 2H), 13.64 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 394.

[参考例78] N-[5-(4-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物78)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 1.9, 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 1.9, 5.4, 8.9$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 13.60 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 394.

[参考例79] N-[5-(2-クロロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物79)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 6.48 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[^{35}\text{ClM}+H]^+$ 405, $[^{37}\text{ClM}+H]^+$ 407.

[参考例80] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-クロロフェニル=ケトン(化合物80)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.42 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 8.19 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[^{35}\text{ClM}+H]^+$ 305, $[^{37}\text{ClM}+H]^+$ 307.

[参考例81] N-[5-(2-クロロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物81)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 3.2, 6.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.69 (b

r s, 1H). APCIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 410, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 412.

[参考例82] N-[5-(3-クロロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物82)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.63 (br s, 1H). ESIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 410, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 412.

[参考例83] N-[5-(4-クロロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物83)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.63 (br s, 1H). ESIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}-\text{H}$] $^{-}$ 408, [$^{37}\text{ClM}-\text{H}$] $^{-}$ 410.

[参考例84] N-[5-(2-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物84)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 6.39 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.67-7.75 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H). APCIMS m/z: [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 396.

[参考例85] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-シアノフェニル=ケトン(化合物85)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.38 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.29 (br s, 2H). APCIMS m/z: [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 296.

[参考例86] N-[5-(2-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物86)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.70 (br s, 1H). APCI

MS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[参考例87] N-[5-(3-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物87)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54 (s, 9H), 6.40 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.95–7.99 (m, 1H), 8.51 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

[参考例88] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=3-シアノフェニル=ケトン(化合物88)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.41 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 2H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[参考例89] N-[5-(3-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物89)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.96–8.08 (m, 5H), 8.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 13.66 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[参考例90] N-[5-(4-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物90)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.39 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 2H), 8.79 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

[参考例91] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-シアノフェニル=ケトン(化合物91)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.41 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz, 2H), 8.18 (br s, 2H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[参考例92] N-[5-(4-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物92)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 13.67 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[参考例93] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物93)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H).

[参考例94] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-ピリジル=ケトン(化合物94)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.03 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H).

[参考例95] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物95)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.09-8.11 (m, 2H), 8.71-8.74 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.5 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. mp: 218-227 °C.

[参考例96] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物96)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.20 (s, 3H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.2, 11.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 11.3, 11.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.72 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314. mp: 216-217 °C.

[参考例97] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ブタンアミド(化合物97)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68–1.84 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.60 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342. mp: 148–149 °C.

[参考例98] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(化合物98)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.36 (s, 9H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.10 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356. mp: 186–187 °C.

[参考例99] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物99)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.82–0.92 (m, 2H), 1.12–1.21 (m, 2H), 1.37–1.48 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.7 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 10.91 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340. mp: 191–192 °C.

[参考例100] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド(化合物100)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.77–0.84 (m, 2H), 1.25–1.31 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.60–7.69 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.01–8.10 (m, 2H), 8.64–8.69 (m, 1H), 12.14 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354. mp: 195–196 °C.

[参考例101] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド(化合物101)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.77–2.38 (m, 6H), 3.33–3.48 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.6$, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.61–7.71 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01–8.10 (m, 2H), 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 12.56 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.

融点: 165–170 °C.

[参考例102] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド(化合物102)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.62–1.98 (m, 4H), 2.44–2.64 (m, 1H), 3.33–3.46 (m, 2H), 3.95–4.07 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9$, 3.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.1$, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 1.6$, 7.6, 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.6$, 3.8 Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8$, 1.1, 7.8 Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 0.8$, 1.6, 4.9 Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384. mp: 234–235 °C.

[参考例103] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物103)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.30–1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.81–1.93 (m, 2H), 2.67–2.89 (m, 3H), 3.92–4.11 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.6$, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.5$, 3.2 Hz, 1H), 7.62–7.71 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02–8.10 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H), 12.76 (br s, 1H).

[参考例104] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物104)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.74–1.92 (m, 2H), 1.98–2.12 (m, 2H), 2.79–3.02 (m, 3H), 3.29–3.40 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.6$, 3.5 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.70 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02–8.11 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H).

[参考例105] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物105)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.57–1.75 (m, 2H), 1.77–1.89 (m, 2H), 1.94–2.07 (m,

2H), 2.38–2.68 (m, 1H), 2.79–2.91 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03–8.09 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H). APCI MS m/z : $[M+H]^+$ 474. mp: 208–209 °C.

[参考例106] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物106)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.61–1.79 (m, 2H), 1.89–1.92 (m, 2H), 1.96–2.08 (m, 2H), 2.41–2.63 (m, 1H), 2.79–2.88 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 3.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 8.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 474. mp: 240–241 °C.

[参考例107] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物107)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.48–7.59 (m, 4H), 7.60–7.69 (m, 1H), 7.87–8.00 (m, 4H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.79 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 376. mp: 165–171 °C.

[参考例108] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシベンズアミド(化合物108)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.13 (s, 3H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 6.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.4, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 1.9, 6.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (ddd, $J = 0.8, 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 1.9, 7.8$ Hz, 1H), 8.75 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 11.44 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 406. mp: 205–208 °C.

[参考例109] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メトキシベンズアミド(化合物109)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.88 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 1.4, 2.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.46–7.57 (m, 3H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.87–7.95 (m, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.85 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. mp: 165–166 °C.

[参考例110] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド(化合物110)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.90 (s, 3H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86–7.97 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. mp: 187–188 °C.

[参考例111] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3, 4-ジメトキシベンズアミド(化合物111)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.64–7.72 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.06–8.11 (m, 2H), 8.68–8.73 (m, 1H), 13.04 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436. mp: 169–170 °C.

[参考例112] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド(化合物112)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.65–7.73 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04–8.12 (m, 2H), 8.69–8.74 (m, 1H), 13.16 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466. mp: 172–180 °C (dec.).

[参考例113] 3-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物113)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$

Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 0.8, 1.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.78 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401. mp: 234–237 °C.

[参考例114] 4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物114)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.51 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 10.50 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401. mp: 232–235 °C.

[参考例115] 3-アセチル-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物115)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.70 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.3, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.78 (m, 3H), 8.03–8.13 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.68–8.74 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 418. mp: 168–169 °C.

[参考例116] 4-アセチル-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物116)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.66 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04–8.14 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.69–8.75 (m, 1H), 13.40 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 418. mp: 204–206 °C.

[参考例117] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3, 4-メチレンジオキシベンズアミド(化合物117)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.17 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.64–7.72 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 8.05–8.11 (m, 2H), 8.68–8.73 (m, 1H), 12.99 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 420. mp: 235–

236 °C.

[参考例118] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 4-ベンゾジオキサン-6-カルボキサミド(化合物118)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.28–4.38 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.63–7.73 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 0.5, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03–8.11 (m, 2H), 8.68–8.73 (m, 1H), 13.00 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. mp: 189–191 °C.

[参考例119] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 4-ベンゾジオキサン-2-カルボキサミド(化合物119)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (dd, J = 3.0, 12.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 3.8, 12.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 3.0, 3.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.84–6.95 (m, 3H), 6.99–7.05 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.02–8.11 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H), 13.10 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. mp: 103–104 °C.

[参考例120] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(化合物120)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.59 (s, 3H), 6.65 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.66–7.75 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05–8.14 (m, 2H), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.69–8.74 (m, 1H), 13.43 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. mp: 187–188 °C.

[参考例121] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-4-カルボキサミド(化合物121)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.78 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 1.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.6, 5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 1.2,

4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 1.8, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.19 (ddd, $J = 1.0, 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 1.0, 5.4$ Hz, 1H), 8.77 (ddd, $J = 1.0, 1.8, 4.8$ Hz, 1H).

[参考例122] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物122)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.66–7.73 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 5.4$ Hz, 1H), 8.08–8.14 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.70–8.75 (m, 1H), 13.57 (br s, 1H). APCIMS m/z : [$^{35}\text{CIM}+\text{H}$] $^+$ 411, [$^{37}\text{CIM}+\text{H}$] $^+$ 413. mp: 219–225 °C.

[参考例123] 3-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物123)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.06–8.17 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.72–8.76 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 13.57 (br s, 1H). APCIMS m/z : [$^{35}\text{CIM}+\text{H}$] $^+$ 411, [$^{37}\text{CIM}+\text{H}$] $^+$ 413. mp: 206–207 °C.

[参考例124] 2,6-ジクロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物124)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.66–7.72 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.69–8.75 (m, 1H), 13.59 (br s, 1H). APCIMS m/z : [$^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl M}+\text{H}$] $^+$ 445, [$^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl M}+\text{H}$] $^+$ 447. mp: 254–258 °C.

[参考例125] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物125)

^1H NMR (CDCl $_3$, δ ppm): 3.17 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.6, 4.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (dd

d, J = 1.6, 7.3, 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 1.6, 4.9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 464. mp : 114–117 °C.

[参考例126] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-ピペリジノピリジン-4-カルボキサミド(化合物126)

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.50–1.82 (m, 6H), 3.53–3.80 (m, 4H), 6.55 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.4, 4.9, 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 0.5, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 1.9, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.5, 3.8 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 0.8, 1.4, 7.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (ddd, J = 0.8, 1.9, 4.9 Hz, 1H), 9.97 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 460. mp : 136–141 °C.

[参考例127] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノピリジン-4-カルボキサミド(化合物127)

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 3.59–3.67 (m, 4H), 3.79–3.87 (m, 4H), 6.57 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 1.9, 7.6, 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 1.9, 4.9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 462. mp: 216–217 °C

[参考例128] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物128)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.65 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.1, 8.1 Hz, 1H), 7.66–7.73 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05–8.14 (m, 2H), 8.50 (ddd, J = 1.4, 2.2, 8.1 Hz, 1H), 8.71–8.75 (m, 1H), 8.83 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 377.

[参考例129] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド(化合物129)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.63 (s, 3H), 6.63 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.38 (dd,

J = 4.9, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.65–7.73 (m 1H), 7.71 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.04–8.14 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 1.6, 4.9 Hz, 1H), 8.71–8.75 (m 1H), 12.67 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. mp: 186–187 °C.

[参考例130] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-5-カルボキサミド(化合物130)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.58 (s, 3H), 6.64 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04–8.13 (m, 2H), 8.38 (dd, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 8.69–8.74 (m, 1H), 9.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 13.31 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. mp: 210–215 °C.

[参考例131] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-カルボキサミド(化合物131)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.41 (s, 3H), 6.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05–8.14 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 1.4, 1.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.70–8.73 (m, 1H), 9.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. mp: 245–248 °C.

[参考例132] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 6-ジメトキシピリジン-3-カルボキサミド(化合物132)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.97 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64–7.71 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03–8.12 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69–8.73 (m, 1H), 11.97 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 437. mp: 201–202 °C.

[参考例133] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物133)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.64 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04–8.1

4 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.70–8.74 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 13.47 (br s, 1H). mp: 136–138 °C.

[参考例134] 5-ブロモ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物134)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.65–7.72 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.06–8.15 (m, 2H), 8.71–8.77 (m, 1H), 8.75 (dd, $J = 1.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.46 (br s, 1H). APCIMS m/z : [$^{79}\text{BrM}+\text{H}$] $^+$ 455, [$^{81}\text{BrM}+\text{H}$] $^+$ 457. mp: 259–262 °C.

[参考例135] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリダジン-4-カルボキサミド(化合物135)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.66 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66–7.73 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05–8.16 (m, 2H), 8.30 (dd, $J = 2.4, 5.4$ Hz, 1H), 8.71–8.77 (m, 1H), 9.56 (dd, $J = 1.1, 5.4$ Hz, 1H), 9.78 (dd, $J = 1.1, 2.4$ Hz, 1H), 13.73 (br s, 1H). APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 378. mp: 270–274 °C.

[参考例136] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド(化合物136)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.73 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.66–7.73 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.70–8.75 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 13.51 (br s, 1H). APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 392. mp: 255–265 °C (dec.).

[参考例137] 2-シクロプロピル-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド(化合物137)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.09–1.24 (m, 4H), 2.27–2.39 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.65–7.73 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04–8.15 (m, 2H), 8.70–8.75 (m, 1H), 9.26 (s, 2H). APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 418. mp: 150–154 °C.

[参考例138] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物138)

ールー2-イル]ー5-メチルピラジンー2-カルボキサミド(化合物138)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.65 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.66–7.74 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.07–8.14 (m, 2H), 8.69–8.74 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 12.94 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392. mp: 208–209 °C.

[参考例139] N-[4-(2-フリル)ー5-(ピリジンー2-イルカルボニル)チアゾールー2-イル]ー2-オキソー1, 2-ジヒドロピリジンー4-カルボキサミド(化合物139)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 6.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04–8.15 (m, 2H), 8.68–8.77 (m, 1H), 13.27 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393. mp: 170–180 °C (dec.).

[参考例140] 1-ベンジルーN-[4-(2-フリル)ー5-(ピリジンー2-イルカルボニル)チアゾールー2-イル]ー2-オキソー1, 2-ジヒドロピリジンー4-カルボキサミド(化合物140)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.12 (s, 2H), 6.64 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 1.6, 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.28–7.41 (m, 5H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.04–8.13 (m, 2H), 8.69–8.74 (m, 1H), 13.35 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483. mp: 269–270 °C.

[参考例141] N-[4-(2-フリル)ー5-(ピリジンー2-イルカルボニル)チアゾールー2-イル]ー1-メチルー2-オキソー1, 2-ジヒドロピリジンー4-カルボキサミド(化合物141)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.54 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.65–7.72 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.04–8.14 (m, 2H), 8.70–8.74 (m, 1H), 13.36 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407. mp: 280–285 °C.

[参考例142] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物142)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.4, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8, 1.4, 8.1$ Hz, 1H), 8.74 (ddd, $J = 0.8, 1.9, 4.9$ Hz, 1H), 10.11 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. mp: 184–185 °C.

[参考例143] 5-ブロモ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物143)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.63 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.64–7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.03–8.13 (m, 2H), 8.67–8.72 (m, 1H), 13.23 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{}^{79}\text{BrM}+\text{H}]^+$ 444, $[\text{}^{81}\text{BrM}+\text{H}]^+$ 446. mp: 211–212 °C.

[参考例144] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-ニトロフラン-2-カルボキサミド(化合物144)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.66–7.74 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.05–8.14 (m, 2H), 8.69–8.73 (m, 1H), 13.72 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411. mp: 278–283 °C (dec.).

[参考例145] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メチルフラン-2-カルボキサミド(化合物145)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.40 (s, 3H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.62–7.72 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03–8.11 (m, 2H), 8.69–8.73 (m, 1H), 12.87 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. mp: 174–176 °C.

[参考例146] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-3-カルボキサミド(化合物146)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 2.3, 4.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.03–8.11 (m, 2H), 8.64–8.68 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 13.00 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. mp: 187–189 °C.

[参考例147] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルフラン-3-カルボキサミド(化合物147)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.63 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.64–7.75 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.03–8.11 (m, 2H), 8.69–8.74 (m, 1H), 12.74 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. mp: 183–186 °C.

[参考例148] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド(化合物148)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.27 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.62–7.72 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.03–8.11 (m, 2H), 8.69–8.73 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394. mp: 195–198 °C.

[参考例149] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド(化合物149)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.1, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8, 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 8.75 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382. mp: 197–199 °C.

[参考例150] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]イソオキサゾール-5-カルボキサミド(化合物150)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 2.4, 4.9, 6.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCI

MS m/z: $[M+H]^+$ 367. mp: 223–230 °C.

[参考例151] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド(化合物151)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.53 (s, 3H), 6.63 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 8.04–8.13 (m, 2H), 8.68–8.74 (m, 1H), 13.47 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 381. mp: 209–213 °C.

[参考例152] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキサミド(化合物152)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 0.5, 3.2 Hz, 1H), 7.66–7.73 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.47 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 8.72–8.77 (m, 1H), 9.56 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 13.58 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434. mp: 213–218 °C.

[参考例153] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-6-カルボキサミド(化合物153)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.37 (s, 3H), 6.64 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07–8.13 (m, 2H), 8.29 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.70–8.75 (m, 1H), 8.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 13.38 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 431. mp: 230–231 °C.

[参考例154] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド(化合物154)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.89 (dq, J = 5.3, 6.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H)

, 8.07–8.14 (m, 2H), 8.11 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.70–8.75 (m, 1H), 13.19 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 460. mp: 246–249 °C.

[参考例155] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド(化合物155)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.55 (s, 6H), 5.52 (br s, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04–8.12 (m, 2H), 8.09 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.69–8.74 (m, 1H), 13.19 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 474. mp: 230–231 °C.

[参考例156] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物156)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05–8.14 (m, 2H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.70–8.76 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 417. mp: 234–235 °C.

[参考例157] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸メチル(化合物157)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.85 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.44–7.53 (m, 2H), 7.82–7.93 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 330.

[参考例158] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸エチル(化合物158)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 0.8, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8, 0.8, 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (ddd, $J = 0.8, 1.9, 4.6$ Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 344. mp: 158–159 °C.

[参考例159] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸シクロブチル(化合物159)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54–1.90 (m, 2H), 2.04–2.22 (m, 2H), 2.32–2.46 (m, 2H), 5.01–5.15 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.0, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.9, 1.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 0.9, 1.6, 4.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370. mp: 152–153 °C.

[参考例160] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸シクロペンチル(化合物160)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55–2.01 (m, 8H), 5.25–5.35 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.2, 4.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.7, 7.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 1.0, 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 1.0, 1.7, 4.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384. mp: 162–163 °C.

[参考例161] 4-テトラヒドロピラニル=N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバマート(化合物161)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.71–1.86 (m, 2H), 1.97–2.09 (m, 2H), 3.51–3.62 (m, 2H), 3.89–4.00 (m, 2H), 5.01–5.12 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.3, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (ddd, $J = 0.8, 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 0.8, 1.7, 4.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400. mp: 144–145 °C.

[参考例162] 1-メチルピペリジン-4-イル=N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバマート(化合物162)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.59–1.74 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 2H), 2.11–2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.59–2.70 (m, 2H), 4.70–4.81 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.60–7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.64–8.69 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413. mp: 222–225 °C.

[参考例163] 2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル=N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバマート(化合物163)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.56-4.61 (m, 2H), 4.73-4.79 (m, 2H), 5.21-5.43 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 1.3, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.5, 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 0.8, 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.73 (ddd, $J = 0.8, 1.5, 4.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394. mp: 158-159 °C.

[参考例164] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]モルホリン-4-カルボキサミド(化合物164)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.51-3.59 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.2, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J = 0.8, 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 8.74 (ddd, $J = 0.8, 1.7, 4.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385. mp: 144-145 °C.

[参考例165] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド(化合物165)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.57-1.71 (m, 6H), 3.48-3.56 (m, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 1.0, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.17 (ddd, $J = 1.0, 1.1, 7.9$ Hz, 1H), 8.73 (ddd, $J = 1.1, 1.7, 4.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383. mp: 182-185 °C.

[参考例166] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-N'-イソプロピル尿素(化合物166)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.75-3.87 (m, 1H), 6.50 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.62-8.66 (m, 1H), 10.90 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357. mp: 182

-186 °C.

[参考例167] N-tert-ブチル-N'-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]尿素(化合物167)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.33 (s, 9H), 6.49 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.65-8.69 (m, 1H), 10.71 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371. mp: 123-124 °C.

[参考例168] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-N'-(2-メトキシエチル)尿素(化合物168)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.27-3.38 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 11.09 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373. mp: 150-151 °C.

[参考例169] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-N'-(3-メトキシプロピル)尿素(化合物169)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.65-1.76 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.62-8.66 (m, 1H), 11.18 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387. mp: 169-170 °C.

[参考例170] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物170)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.30 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.1, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 1.0, 1.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 1.0, 1.9, 4.6$ Hz, 1H), 10.10 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350. mp: 184-185 °C.

[参考例171] 2-ブロモ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボ

ニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物171)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.05 (s, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 1.4, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (ddd, $J = 0.8, 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.6$ Hz, 1H).

[参考例172] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]モルホリノアセトアミド(化合物172)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.48-2.62 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 4H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399. mp: 170-171 °C.

[参考例173] 2-(cis-2, 6-ジメチルモルホリノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物173)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.64-8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427. mp: 188-191 °C.

[参考例174] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メチルピペリジノ)アセトアミド(化合物174)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.10-1.41 (m, 3H), 1.52-1.63 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.02-8.11 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411. mp: 104-106 °C.

[参考例175] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メトキシピペリジノ)アセトアミド塩酸塩(化合物175)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.62-2.24 (m, 4H), 3.13-3.68 (m, 8H), 4.33 (s, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.

mp: 220–232 °C (dec.).

[参考例176] 2-[3-(N, N-ジエチルカルバモイル)ピペリジノ]-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド
塩酸塩(化合物176)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.43–2.15 (m, 4H), 3.08–3.83 (m, 9H), 4.36 (s, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66–7.77 (m, 2H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.70–8.76 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496. mp: 180–185 °C.

[参考例177] 2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物177)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.62–1.70 (m, 4H), 2.58–2.66 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.64–7.71 (m, 2H), 8.03–8.10 (m, 2H), 8.67–8.71 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455. mp: 188–204 °C.

[参考例178] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ピペリジノピペリジノ)アセトアミド(化合物178)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.22–2.01 (m, 14H), 2.16–2.42 (m, 2H), 2.91–3.12 (m, 3H), 3.39 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 8.05–8.12 (m, 2H), 8.65–8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480. mp: 214–220 °C (dec.).

[参考例179] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-モルホリノピペリジノ)アセトアミド(化合物179)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.35–1.63 (m, 2H), 1.63–1.90 (m, 2H), 2.06–2.35 (m, 3H), 2.35–2.67 (m, 1H), 2.79–3.02 (m, 2H), 3.22–3.49 (m, 5H), 3.49–3.73 (m, 4H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.70 (m, 2H), 8.03–8.11 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482. mp: 149–150 °C.

[参考例180] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-モルホリノピペリジノ)アセトアミド(化合物180)

ールー2-イル]ー2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物180)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.68 (s, 3H), 2.61–3.24 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 6.60–6.64 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 8.03–8.12 (m, 2H), 8.65–8.71 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412. mp: 136–145 °C.

[参考例181] 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物181)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.49–2.60 (m, 4H), 3.21–3.44 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.62–7.70 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04–8.10 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426. mp: 142–144 °C.

[参考例182] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ー2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物182)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.43–2.68 (m, 5H), 3.25–3.36 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 8.04–8.09 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440. mp: 154–155 °C.

[参考例183] 2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物183)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.99 (s, 3H), 2.53–2.61 (m, 2H), 3.27–3.35 (m, 2H), 3.40–3.51 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62–7.71 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05–8.11 (m, 2H), 8.67–8.71 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440. mp: 170–171 °C.

[参考例184] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ー2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物184)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.66–2.74 (m, 4H), 3.13–3.21 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.6, 8.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H), 8.05–8.09

(m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474. mp: 203–204 °C.

[参考例185] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物185)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.61–2.69 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.49–3.57 (m, 4H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.48–7.57 (m, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 8.05–8.13 (m, 3H), 8.67–8.72 (m, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475. mp: 215–218 °C.

[参考例186] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ピリジニル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物186)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.55–2.65 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.73–3.82 (m, 4H), 6.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.63–7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.67–8.71 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476. mp: 199–200 °C.

[参考例187] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物187)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28–1.47 (m, 2H), 1.64–1.76 (m, 2H), 2.22–2.66 (m, 7H), 3.14–3.42 (m, 6H), 3.82–3.92 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 8.02–8.11 (m, 2H), 8.66–8.70 (m, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 482. mp: 172–188 °C.

[参考例188] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-メチル-2-オキソピペラジン-4-イル)アセトアミド塩酸塩(化合物188)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.89 (s, 3H), 3.38–3.69 (m, 4H), 3.84–3.90 (m, 2H), 4.22–4.32 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65–7.7

5 (m, 2H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.68–8.73 (m, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426. mp: 170–188 °C.

[参考例189] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1, 3-チアゾリジン-3-イル)アセトアミド(化合物189)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.82–2.90 (m, 2H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.36–3.48 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62–7.72 (m, 2H), 8.05–8.12 (m, 2H), 8.67–8.71 (m, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401. mp: 153–155 °C.

[参考例190] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-チオモルホリノアセトアミド(化合物190)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.60–2.69 (m, 4H), 2.78–2.86 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62–7.72 (m, 2H), 8.02–8.10 (m, 2H), 8.66–8.71 (m, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 415. mp: 148–149 °C.

[参考例191] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メトキシピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物191)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 4.02 (s, 3H), 6.66 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.49 (br s, 1H). APCI MS m/z: $[M+H]^+$ 407. mp: 247–250 °C.

[参考192] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物192)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.56 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.89–7.99 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 13.49 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391. mp: 238–241 °C.

[参考例193] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物193)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 2.68 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H),

7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.33 (br s, 1H).

[参考例194] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=6-メチルピリジン-2-イル=ケトン(化合物194)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.45 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73-7.89 (m, 2H), 8.00 (br s, 2H).

[参考例195] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノアセトアミド(化合物195)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.51 (s, 3H), 2.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.61 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.85-7.97 (m, 2H), 12.5 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

[参考例196] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド(化合物196)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.65-1.78 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H). APCI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.

[参考例197] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド二塩酸塩(化合物197)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.52 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.93-3.89 (m, 8H), 6.62 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

[参考例198] 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド二塩

酸塩(化合物198)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.23–1.28 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.05–3.81 (m, 12H), 6.63 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.52–7.54 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87–7.98 (m, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

[参考例199] 2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物199)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.12 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.59–2.64 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.56–3.74 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 10.39 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.

[参考例200] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物200)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.70 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.65–6.68 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20–8.22 (m, 1H), 10.45 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

[参考例201] N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-モルホリノピペリジノ)アセトアミド(化合物201)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.58–1.87 (m, 5H), 2.28–2.36 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.94–2.98 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.

[参考例202] N-[4-(2-フリル)-5-(5-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物202)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.43 (s, 3H), 6.66 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.88–7.92 (m, 1H), 8.03–8.06 (m, 3H), 8.59–8.60 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. mp: 255–257 °C.

[参考例203] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物203)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.46 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.49 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. mp: 240–245 °C.

[参考例204] N-[4-(2-フリル)-5-(5-メトキシピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物204)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.57 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 0.7, 8.8$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 0.7, 3.0$ Hz, 1H).

[参考例205] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=5-メトキシピリジン-2-イル=ケトン(化合物205)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.91 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[参考例206] N-[4-(2-フリル)-5-(5-メトキシピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物206)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.97 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 13.46 (br s, 1H).

[参考例207] N-[5-(6-ブロモピリジン-2-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物207)

[参考例208] N-[4-(2-フリル)-5-(6-モルホリノピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物208)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.60–3.64 (m, 4H), 3.75–3.79 (m, 4H), 6.66 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.3, 8.6$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 0.8, 5.4$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 0.8, 5.4$ Hz, 2H), 13.47 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450. mp: 258–262 °C.

[参考例209] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物209)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.25 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 4.9, 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.9, 7.9$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 1.9, 4.9$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H).

[参考例210] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル-3-ピリジル-ケトン(化合物210)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.32 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 7.93–7.96 (m, 1H), 8.62–8.64 (m, 1H), 8.83–8.84 (m, 1H).

[参考例211] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物211)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44–7.48 (m, 1H), 8.01–8.06 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.04–8.07 (m, 1H), 8.70–8.72 (m, 1H), 8.80–8.81 (m, 1H), 8.83 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. mp: 245–248 °C.

[参考例212] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物212)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.92–0.98 (m, 2H), 1.15–1.19 (m, 2H), 1.50–1.59 (m, 1H), 6.30–6.31 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H). ESIMS m/z :

z: $[M+H]^+$ 340. mp: 231–233 °C.

[参考例213] 4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物213)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.51 (dd, $J = 1.7, 3.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 8.04–8.05 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.80–8.81 (m, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 401. mp: 288–290 °C.

[参考例214] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物214)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.50 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 13.34 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 366. mp: 234–236 °C.

[参考例215] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物215)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.43 (s, 9H), 2.61 (s, 3H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.57–7.60 (m, 1H), 8.52–8.54 (m, 1H).

[参考例216] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メチルピリジン-3-イル=ケトン(化合物216)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.53 (s, 3H), 6.12–6.14 (m, 1H), 6.93–7.05 (m, 2H), 7.44–7.47 (m, 1H), 8.19–8.21 (m, 1H), 8.51–8.54 (m, 1H).

[参考例217] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物217)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.53 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.53 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.7 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 391. mp: 230

-234 °C.

[参考例218] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物218)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 6.48 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 12.2 (br s, 1H).

[参考例219] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メチルピリジン-5-イル=ケトン(化合物219)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.45 (s, 3H), 6.41 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[参考例220] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物220)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.51 (s, 3H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.6 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 391$. mp: 230-232 °C (dec.).

[参考例221] 4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物221)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.51 (s, 3H), 6.52 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 415$. mp: 261-265 °C.

[参考例222] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物222)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.51 (s, 3H), 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J =$

1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 13.3 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 380.
mp: 197–209 °C.

[参考例223] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-3-カルボキサミド (化合物223)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.47 (s, 3H), 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.11–7.12 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84–7.86 (m, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.63–8.64 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 380. mp: 229–231 °C.

[参考例224] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル (化合物224)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 6.39 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 0.6, 3.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 0.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 0.6, 1.8$ Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 402.

[参考例225] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシピリジン-5-イル=ケトン (化合物225)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.85 (s, 3H), 6.43 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 2H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 302.

[参考例226] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物226)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.91 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.3, 5.4$ Hz, 2H), 8.52 (dd, $J = 0.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 1.3, 5.4$ Hz, 2H), 13.60 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 407. mp: 246–257 °C (dec.).

[参考例227] N-[5-(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル (化合物227)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 6.41 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.71 (dd, $J = 0.5, 2.4$ Hz, 1H).

[参考例228] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-クロロピリジン-5-イル=ケトン(化合物228)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.45 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H), 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.

[参考例229] N-[5-(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物229)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.33-8.35 (m, 1H), 8.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.65 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{ClM}-\text{H}]^-$ 409, $[\text{C}^{37}\text{ClM}-\text{H}]^-$ 411.

[参考例230] N-{5-[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-5-イルカルボニル]-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド(化合物230)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.12 (s, 6H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.51 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420. mp: 260-265 °C (dec.).

[参考例231] N-[4-(2-フリル)-5-(2-モルホリノピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物231)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.25-3.35 (m, 4H), 3.60-3.70 (m, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 13.52 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462. mp: 195-205 °C.

[参考例232] N-{4-(2-フリル)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イルカルボニル]チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド(化合物232)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.28 (s, 3H), 2.47-2.50 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.4, 4.5$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 1.4, 4.5$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475. mp: 195-205 °C.

[参考例233] N-{4-(2-フリル)-5-[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)ピリジン-5-イルカルボニル]チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド(化合物233)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.28-1.41 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 3.16-3.17 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.51 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476. mp: 264-268 °C.

[参考例234] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物234)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.40 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[参考例235] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-ピリジル=ケトン(化合物235)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.68 (br s, 2H), 6.35 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[参考例236] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-4-イルカルボニル)チアゾ

ールー2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物236)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. mp: 276–285 °C.

[参考例237] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物237)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 6.42 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[参考例238] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メチルピリジン-4-イル=ケトン(化合物238)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.53 (s, 3H), 5.67 (br s, 2H), 6.36 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[参考例239] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物239)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.59 (s, 3H), 6.38 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. mp: 223–225 °C.

[参考例240] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(化合物240)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.47 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405. mp: 205–229 °C.

[参考例241] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物241)

ル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物241)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 0.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 1.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 2H), 8.21 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H), 9.26 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

[参考例242] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシピリジン-4-イル=ケトン(化合物242)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.82 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 0.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 1.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[参考例243] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物243)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.87 (s, 3H), 6.54–6.58 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407. mp: 237–239 °C.

[参考例244] N-[4-(2-フリル)-5-(2-モルホリノピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物244)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 3.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 6.44 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.82–6.84 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.30–7.32 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.6, 4.8$ Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[参考例245] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-モルホリノピリジン-4-イル=ケトン(化合物245)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 6.46 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.71–6.72 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.36–7.38 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.

[参考例246] N-[4-(2-フリル)-5-(2-モルホリノピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物246)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.40 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 4H), 3.66 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.67 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462. mp: 270–273 °C.

[参考例247] N-[4-(フラン-2-イル)-5-(フラン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物247)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.45–7.46 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[参考例248] 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)チアゾール-5-イル=フラン-2-イル=ケトン(化合物248)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.45–6.46 (m, 1H), 6.49–6.51 (m, 1H), 7.17–7.18 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.51–7.52 (m, 1H).

[参考例249] N-[4-(フラン-2-イル)-5-(フラン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物249)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 1.5, 3.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H). APCI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. mp: 245–248 °C.

[参考例250] N-[4-(2-フリル)-5-(5-メチルフラン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物250)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.41 (s, 3H), 6.21 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. mp: 185–189 °C.

[参考例251] N-[4-(フラン-2-イル)-5-(フラン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物251)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 6.44–6.48 (m, 1H), 6.82–6.83 (m, 1H), 7.31–7.45 (m, 3H), 7.94–7.96 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H).

[参考例252] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=フラン-3-イル=ケトン(化合物252)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.39 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.32–7.33 (m, 1H), 7.34–7.35 (m, 1H), 7.78–7.79 (m, 1H).

[参考例253] N-[4-(フラン-2-イル)-5-(フラン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物253)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.83–6.84 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.83–7.84 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.31–8.32 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. mp: 217–231 °C.

[参考例254] N-[4-(2-フリル)-5-(チオフェン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物254)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.9, 5.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.1, 3.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J = 1.1, 5.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382. mp: 208–210 °C.

[参考例255] N-[4-(2-フリル)-5-(チアゾール-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物255)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.72 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.7 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383. mp: 228–240 °C.

[参考例256] N-[4-(2-フリル)-5-(5-メチルチアゾール-2-イルカルボ

ニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物256)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.59 (s, 3H), 6.71 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397. mp: 275–277 °C (dec.).

[参考例257] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルチアゾール-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物257)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.83–7.85 (m, 2H), 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397. mp: 250–255 °C.

[参考例258] N-[5-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物258)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.84 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411. mp: 270–272 °C (dec.).

[参考例259] N-{4-(2-フリル)-5-[1-(トリイソプロピルシリル)ピロール-3-イルカルボニル]チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド(化合物259)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.96–1.03 (m, 18H), 1.41–1.49 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.64–6.65 (m, 1H), 6.91–6.92 (m, 2H), 7.31–7.32 (m, 1H), 7.80 (d, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

[参考例260] N-[4-(2-フリル)-5-(ピロール-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物260)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.51–6.54 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.89–6.90 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41–7.42 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.5 (br s, 1H). mp: 259–260 °C.

[参考例261] N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチルピロール-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物261)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.69 (s, 3H), 6.36 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.61–6.62 (m, 1H), 6.71–6.72 (m, 1H), 7.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33–7.34 (m, 1H), 7.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 10.7 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379. mp: 209–211 °C.

[参考例262] N-[5-(1-エチルピロール-3-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物262)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.34 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.66–6.72 (m, 2H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33–7.34 (m, 1H), 7.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 10.9 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393. mp: 127–134 °C.

[参考例263] N-[5-(1-ベンジルピロール-3-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物263)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.06 (s, 2H), 6.35 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.65–6.75 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 3H), 7.31–7.37 (m, 5H), 7.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 10.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455. mp: 175–178 °C.

[参考例264] N-[5-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物264)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (s, 9H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 8.85 (dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 13.77 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424. mp: 190–255 °C (dec.).

[参考例265] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン(化合物265)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4, 9.5 Hz, 1H)

), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H).

[参考例266] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン(化合物266)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.30 (s, 3H), 6.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302.

[参考例267] N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物267)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.33 (s, 3H), 6.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.4, 9.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.58 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 407. mp: 294–295 °C.

[参考例268] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン(化合物268)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.79 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 316.

[参考例269] N-[5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物269)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.59 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421. mp: 295–296 °C.

[参考例270] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン(化合物270)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.02 (s, 2H), 6.36 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 0.5, 3.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.6, 7.5 Hz, 2H), 7.20–7.30 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.7, 9.7 Hz, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

[参考例271] N-[5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物271)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.05 (s, 2H), 6.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 3H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 13.57 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483. mp: 265–282 °C (dec.).

[参考例272] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン(化合物272)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.15 (dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 11.65 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.

[参考例273] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン(化合物273)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.39 (s, 3H), 6.19 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.20 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[参考例274] N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物274)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.44 (s, 3H), 6.38 (dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.70–7.77 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407. mp: 243–255 °C (dec.).

[参考例275] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン(化合物275)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.20 (dd, $J = 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.21 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.

[参考例276] N-[5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物276)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J = 1.9, 7.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421. mp: 277–281 °C.

[参考例277] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン(化合物277)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.07 (s, 2H), 6.23 (dd, $J = 2.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.29–7.41 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H). APCI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

[参考例278] N-[5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物278)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.11 (s, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.9, 6.7$ Hz, 1H), 6.54 (d,

$J = 1.9$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.20–7.41 (m, 5H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.68 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 483. mp: 288–291 °C.

[参考例279] N-[4-(2-フリル)-5-(ピラジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物279)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.63–8.64 (m, 1H), 8.72–8.73 (m, 1H), 9.34–9.35 (m, 1H).

[参考例280] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=ピラジン-2-イル=ケトン(化合物280)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 1.5, 2.5$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[参考例281] N-[4-(2-フリル)-5-(ピラジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物281)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.63 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.74 (dd, $J = 1.3, 2.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 378. mp: > 300 °C.

[参考例282] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリミジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物282)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02–8.03 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 9.12–9.14 (m, 1H), 9.33–9.34 (m, 1H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 378. mp: > 300 °C.

[参考例283] N-[4-(2-フリル)-5-(ピリダジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物283)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.38–7.53 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J = 2.5, 9.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378. mp: 280–281 °C.

[参考例284] N-[5-アセチル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物284)

^1H NMR (DMSO , δ ppm): 3.33 (s, 3H), 6.71 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 13.55 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314. mp: 252–259 °C (dec.).

[参考例285] N-[4-(2-フリル)-5-(トリフルオロアセチル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物285)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.90 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 361.

[参考例286] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=トリフルオロメチル=ケトン(化合物286)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.75 (br s, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.

[参考例287] N-[4-(2-フリル)-5-(トリフルオロアセチル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物287)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.79 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.86 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 366. mp: 268–270 °C.

[参考例288] N-[4-(2-フリル)-5-プロピオニルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物288)

^1H NMR (DMSO , δ ppm): 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 13.52 (br s, 1H). ESIMS m/z

: $[M+H]^+$ 328. mp: 225–240 °C (dec.).

[参考例289] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物289)

^1H NMR (DMSO, δ ppm): 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.60–1.66 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 13.55 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M-H]^-$ 340. mp: 191–194 °C.

[参考例290] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物290)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15–1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.70–2.05 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 1.8 Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 337.

[参考例291] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=プロピル=ケトン(化合物291)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15–2.05 (m, 4H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, J = 1.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 0.7 Hz, 3.6 Hz, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 237.

[参考例292] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物292)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.92–1.02 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.16–1.25 (m, 2H), 1.42–1.53 (m, 1H), 1.73–1.79 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 0.7, 3.7 Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 305. mp: 170–172 °C.

[参考例293] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物293)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.76–1.82 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.7 Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 0.7, 3.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz,

1H), 7.82 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 9.80 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 331.
mp: 172–176 °C.

[参考例294] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(クロロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(化合物294)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.78–1.84 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.44 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.61–7.71 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[参考例295] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(メキシメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(化合物295)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.77–1.83 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.43 (d, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61–7.71 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).
APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 386.

[参考例296] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシメチル]ピリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(化合物296)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.57–1.63 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.05–8.15 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H). APCI MS m/z : $[M+H]^+$ 443.

[参考例297] N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノアセトアミド(化合物297)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.987 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74–1.80 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 364.

[参考例298] N-[4-(2-フリル)-5-イソブチリルチアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物298)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.54 (s, 9H), 3.16 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.

[参考例299] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=イソプロピル=ケトン(化合物299)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.00 (septet, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237. mp: 195–199 °C.

[参考例300] N-[4-(2-フリル)-5-イソブチリルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物300)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 3.26 (septet, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 0.8, 3.7$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 10.17 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342. mp: 179–182 °C.

[参考例301] N-[4-(2-フリル)-5-イソブチリルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物301)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.93–1.03 (m, 2H), 1.15–1.25 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.43–1.53 (m, 1H), 3.16 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 10.07 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305. mp: 178–182 °C.

[参考例302] N-[4-(2-フリル)-5-バレリルチアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物302)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.31–1.42 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.62–1.77 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 0.8, 3.4$ Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H).

[参考例303] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=ブチル=ケトン(

化合物303)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29–1.41 (m, 2H), 1.61–1.72 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.99 (br s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H).

[参考例304] N-[4-(2-フリル)-5-ピバロイルチアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物304)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.33 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 6.47 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.63 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.

[参考例305] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=tert-ブチル=ケトン(化合物305)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30 (s, 9H), 5.26 (br s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.

[参考例306] N-[4-(2-フリル)-5-ピバロイルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物306)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.36 (s, 9H), 6.45 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 10.05 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356. mp: 240–245 °C.

[参考例307] N-[4-(2-フリル)-5-ピバロイルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物307)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.88–0.98 (m, 2H), 1.13–1.20 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.40–1.50 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 10.15 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319. mp: 133–134 °C.

[参考例308] N-[4-(2-フリル)-5-(メトキシアセチル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物308)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 3.47 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.7$

, 3.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[参考例309] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=メトキシメチル=ケトン(化合物309)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.43 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[参考例310] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(メトキシアセチル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物310)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.51 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.77 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378. mp: 174-183 °C.

[参考例311] 4-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(メトキシアセチル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物311)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.50 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361. mp: 166-167 °C.

[参考例312] N-[5-(エトキシアセチル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物312)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.61 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[参考例313] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=エトキシメチル=ケトン(化合物313)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[参考例314] N-[5-アクリロイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物314)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (s, 9H), 5.76 (dd, J = 1.7, 10.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J

= 1.7, 16.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 10.2, 16.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[参考例315] N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシエチルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物315)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (s, 9H), 3.07 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[参考例316] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシエチル=ケトン(化合物316)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.61 (br s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.53-7.54 (m, 2H).

[参考例317] N-[5-(2-エトキシエチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物317)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[参考例318] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-エトキシエチル=ケトン(化合物318)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.70 (br s, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H).

[参考例319] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メトキシプロパ-1-イニルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物319)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.37 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 13.80 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368. mp: 198-200 °C.

[参考例320] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メトキシプロパ-1-イニルカルボ

ニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物320)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55 (s, 9H), 3.47 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.8$, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.2$, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.2$, 3.0 Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H).

[参考例321] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メトキシプロピルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物321)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.0$, 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 9.28 (br s, 1H).

[参考例322] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=3-メトキシプロピル=ケトン(化合物322)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.00 (br s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[参考例323] N-[5-(シクロプロピルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物323)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 2H), 2.35-2.43 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 10.34 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340. mp: 225-230°C (dec.).

[参考例324] N-[5-(シクロプロピルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物324)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.90-1.03 (m, 2H), 1.16-1.36 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.78-1.99 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.

[参考例325] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=シクロプロピル=ケトン(化合物325)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H)

), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 235.

[参考例326] N-[5-(シクロプロピルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシベンズアミド(化合物326)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.80-1.07 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 1.0$ Hz, 7.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 8.32 (dd, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 11.23 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 369. mp: 150-154 °C.

[参考例327] N-[5-(シクロプロピルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノアセトアミド(化合物327)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00-1.03 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.61 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.77 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 ($J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 362.

[参考例328] N-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物328)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.15-2.33 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 9.28 (br s, 1H).

[参考例329] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=シクロブチル=ケトン(化合物329)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80-2.05 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 249. mp: 125-160 °C (dec.).

[参考例330] N-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物330)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.85-2.18 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H)

), 3.76–3.82 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 10.27 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 354. mp: 227–235 °C (dec.)

[参考例331] N-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物331)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.93–2.13 (m, 2H), 2.23–2.50 (m, 4H), 3.74–3.80 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 3H), 7.90 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 9.81 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 343. mp: 188–192 °C.

[参考例332] 4-シアノ-N-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物332)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.85–2.14 (m, 2H), 2.24–2.50 (m, 4H), 3.76–3.82 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.41 (br s, 1H). ESI MS m/z : $[M-H]^-$ 376. mp: 220–225 °C.

[参考例333] N-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物333)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.91–0.99 (m, 2H), 1.15–1.25 (m, 2H), 1.80–2.10 (m, 2H), 2.20–2.49 (m, 5H), 3.69–3.75 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 10.09 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 317. mp: 200–205 °C.

[参考例334] N-[4-(2-フリル)-5-(3-メチルオキシタン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物334)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.38 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H).

[参考例335] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル-3-メチルオキ

セタン-3-イル=ケトン(化合物335)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[参考例336] N-[5-(シクロペンチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物336)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.62-1.84 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 10.16 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368. mp: 168-181 °C.

[参考例337] N-[5-(シクロペンチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物337)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.20-2.10 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 2.96-3.02 (m, 1H), 6.45 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

[参考例338] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=シクロペンチル=ケトン(化合物338)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.20-2.10 (m, 8H), 2.96-3.02 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.

[参考例339] N-[5-(シクロペンチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物339)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.94-1.04 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 2H), 1.46-1.82 (m, 6H), 1.86-1.99 (m, 3H), 3.32-3.41 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 9.83 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331. mp: 182-187 °C.

[参考例340] N-[5-(シクロペンチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]モルホリン-4-カルボキサミド(化合物340)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 1.85–2.00 (m, 4H), 3.35–3.41 (m, 1H), 3.45–3.53 (m, 4H), 3.65–3.73 (m, 4H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 9.23 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 376. mp: 108–110 °C.

[参考例341] N-[5-(1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシメチル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物341)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86–1.40 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.50–1.80 (m, 4H), 2.05–2.15 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H).

[参考例342] N-[5-(シクロヘキシルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物342)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.15–1.35 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.65–1.95 (m, 6H), 2.85 (tt, $J = 3.4, 11.0$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.9, 3.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H).

[参考例343] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=シクロヘキシル=ケトン(化合物343)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.10–1.45 (m, 4H), 1.50–1.80 (m, 6H), 2.80–2.95 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H).

[参考例344] N-[5-(シクロヘキシルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物344)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.05–1.45 (m, 4H), 1.55–1.90 (m, 6H), 2.86–2.94 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.9, 4.3$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.9, 4.3$ Hz, 2H), 13.54 (br s, 1H).

mp: 197–199 °C.

[参考例345] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物345)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.23–2.17 (m, 19H), 3.30–3.36 (m, 4H), 6.53 (dd, $J = 1.7$

, 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7, Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[参考例346] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-メトキシシクロヘキシル=ケトン(化合物346)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26–2.02 (m, 8H), 2.70–2.78 (m, 1H), 3.29–3.36 (m, 3H), 5.57–5.60 (m, 2H), 6.52–6.55 (m, 1H), 7.53–7.54 (m, 1H), 7.59–7.60 (m, 1H).

[参考例347] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物347)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.08–2.08 (m, 8H), 2.84–3.01 (m, 1H), 3.20–3.23 (m, 3H), 6.68–6.71 (m, 1H), 7.39–7.42 (m, 1H), 7.89–7.90 (m, 1H), 8.02 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412. mp: 180–187 °C.

[参考例348] 4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物348)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.10–2.17 (m, 9H), 2.88–2.97 (m, 1H), 3.20–3.23 (m, 3H), 6.69–6.71 (m, 1H), 7.40–7.43 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 13.5 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436. mp: 105–109 °C.

[参考例349] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-ヒドロキシシクロヘキシル=ケトン(化合物349)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55–2.15 (m, 10H), 5.82–5.92 (m, 2H), 6.52–6.54 (m, 1H), 7.54–7.59 (m, 2H).

[参考例350] N-[5-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物350)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 1.57–1.64 (m, 2H), 1.82–1.95 (m, 6H), 2.85–3.00 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

[参考例351] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル=ケトン(化合物351)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.35–1.73 (m, 8H), 2.67–2.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H).

[参考例352] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-オキソシクロヘキシル=ケトン(化合物352)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.70–1.79 (m, 2H), 2.01–2.08 (m, 2H), 2.20–2.36 (m, 4H), 3.18–3.26 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 2H).

[参考例353] N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキソシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物353)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.07–2.60 (m, 8H), 3.36–3.23 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396. mp: 206–212 °C.

[参考例354] N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキソシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(化合物354)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.04–2.60 (m, 8H), 2.66 (s, 3H), 3.35–3.43 (m, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410. mp: 108–115 °C.

[参考例355] N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキソシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物355)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.03–2.57 (m, 8H), 3.30–3.39 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.59–7.60 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385. mp: 232–235 °C.

[参考例356] N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキソシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メトキシベンズアミド(化合物356)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.06–2.58 (m, 8H), 3.33–3.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.56

(dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.41–7.51 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 425. mp: 176–183 °C.

[参考例357] 4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキソシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物357)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.06–2.58 (m, 8H), 3.32–3.40 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[M-H]^-$ 418. mp: 211–212 °C.

[参考例358] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物358)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 1.76–1.94 (m, 4H), 3.06–3.18 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.68 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 379.

[参考例359] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物359)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.52–1.64 (m, 4H), 2.89–3.03 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J = 3.8, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85 (ddd, $J = 2.7, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H). APCI MS m/z : $[M+H]^+$ 279.

[参考例360] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物360)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.90 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.56 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 384. mp: 202–209 °C.

[参考例361] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル

)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物361)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.90–1.04 (m, 4H), 1.50–1.76 (m, 4H), 1.92–2.03 (m, 1H), 3.07–3.21 (m, 1H), 3.25–3.40 (m, 2H), 3.83–3.91 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.04 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347. mp: 182–183 °C.

[参考例362] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物362)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.13–3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.64–7.72 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.11–8.18 (m, 2H), 13.27 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383. mp: 221–222 °C.

[参考例363] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルベンズアミド(化合物363)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.85 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.14–3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.9, 11.9$ Hz, 2H), 3.84–3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.27–7.51 (m, 4H), 7.60–7.66 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.14 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397. mp: 204–206 °C.

[参考例364] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メチルベンズアミド(化合物364)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.52–1.74 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.03–3.16 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84–3.94 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.20–7.37 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.90–7.95 (m, 1H), 7.97–8.01 (m, 1H), 13.17 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397. mp: 197–201 °C.

[参考例365] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-メチルベンズアミド(化合物365)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54–1.76 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.13–3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84–3.94 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz,

1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 13.18 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397. mp: 190–192 °C.

[参考例366] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシベンズアミド(化合物366)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.80–3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.05–7.15 (m, 1H), 7.16–7.24 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55–7.63 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.47 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. mp: 181–184 °C.

[参考例367] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メトキシベンズアミド(化合物367)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 3.14–3.24 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.43–7.53 (m, 1H), 7.69–7.77 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 13.27 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. mp: 198–200 °C.

[参考例368] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド(化合物368)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.54–1.76 (m, 4H), 3.13–3.24 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89–3.91 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.5, 3.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz), 13.10 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. mp: 184–188 °C.

[参考例369] 3-(ジメチルアミノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物369)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55–1.75 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 3.13–3.23 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 2.2, 3.8, 11.6 Hz, 2H), 6.70 (d

d, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 1.4, 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.31–7.48 (m, 4H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 13.19 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426. mp: 239–243 °C.

[参考例370] 4-(ジメチルアミノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物370)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 3.03 (s, 6H), 3.11–3.22 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.85–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 12.81 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426. mp: 238–240 °C.

[参考例371] 2-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物371)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.54–1.76 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.35–7.50 (m, 3H), 7.61–7.71 (m, 1H), 7.75–7.83 (m, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.23 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. mp: 172–176 °C.

[参考例372] 3-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物372)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 2.2, 4.0, 11.6 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49–7.68 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94–8.02 (m, 2H), 13.34 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. mp: 229–231 °C.

[参考例373] 4-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物373)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.58–1.78 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.35–3.55 (m, 2H), 3.88 (ddd, J = 1.9, 3.8, 11.3 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.37–7.46 (m, 3H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20–8.26 (m, 2H), 13.27 (br s, 1H). AP

CIMS m/z: $[M+H]^+$ 401. mp: 131–132 °C.

[参考例374] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物374)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.85 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.88 (ddd, J = 2.4, 3.8, 11.3 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45–7.70 (m, 5H), 7.89 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 13.34 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[^{35}\text{CIM}+H]^+$ 417, $[^{37}\text{CIM}+H]^+$ 419. mp: 160–162 °C.

[参考例375] 3-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物375)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 3.12–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 12.1, 12.1 Hz, 2H), 3.86–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.72–7.76 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 8.19–8.20 (m, 1H), 13.36 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[^{35}\text{CIM}+H]^+$ 417, $[^{37}\text{CIM}+H]^+$ 419. mp: 210–212 °C.

[参考例376] 4-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物376)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.85 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.34–3.42 (m, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 2H), 13.35 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[^{35}\text{CIM}+H]^+$ 417, $[^{37}\text{CIM}+H]^+$ 419. mp: 204–206 °C.

[参考例377] 2-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物377)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.12–3.22 (m, 1H), 3.28–3.38 (m, 2H), 3.88 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.80–8.20 (m, 5H), 11.27 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408. mp: 221–224 °C.

[参考例378] 3-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物378)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.55–1.76 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J = 1.6, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.80–3.91 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 13.47 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408. mp: 257–260 °C.

[参考例379] 4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物379)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.30 (m, 1H), 3.35–3.50 (m, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 13.53 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 406. mp: 231–234 °C.

[参考例380] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(トリフルオロメキシ)ベンズアミド(化合物380)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.41 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467. mp: 131–134 °C.

[参考例381] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-(トリフルオロメキシ)ベンズアミド(化合物381)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.85–3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.68–7.75 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.12–8.21 (m, 2H), 13.49 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467. mp: 197–198 °C.

[参考例382] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメキシ)ベンズアミド(化合物382)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.85–3.94 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 13.39 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467. mp: 177–180 °C.

[参考例383] 4-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物383)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.55–1.78 (m, 4H), 3.13–3.27 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 13.30 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 431, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 433.

[参考例384] 4-(ジメチルアミノメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物384)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.85–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 13.06 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440. mp: 109–112 °C.

[参考例385] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(ピペリジノメチル)ベンズアミド(化合物385)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.20–1.50 (m, 6H), 1.50–1.80 (m, 6H), 2.30–2.45 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.30–3.45 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.85–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 13.07 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480. mp: 160–162 °C.

[参考例386] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(4-ヒドロキシピペリジノメチル)ベンズアミド(化合物386)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.40–1.50 (m, 2H), 1.65–1.85 (m, 4H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.85–2.90 (m, 2H), 2.84 (ddd, $J = 3.5, 9.4, 11.3$ Hz, 2H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.20–3.40 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.70–3.80 (m, 1H), 3.85–3.95 (m, 2H), 4.45–4.50 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496. mp: 194–195 °C.

[参考例387] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド(化合物387)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.85–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 12.67 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482. mp: 92–96 °C.

[参考例388] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 3-ジメトキシベンズアミド(化合物388)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84–3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.17–7.21 (m, 2H), 7.23–7.30 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443. mp: 198–200 °C.

[参考例389] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 4-ジメトキシベンズアミド(化合物389)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.54–1.75 (m, 4H), 3.12–3.22 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90–3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.72–6.77 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 3.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 11.94 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443. mp: 219–222 °C.

[参考例390] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル

)チアゾール-2-イル]-2, 5-ジメトキシベンズアミド(化合物390)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.80–3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.15–7.24 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 12.44 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443. mp: 107–110 °C.

[参考例391] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 6-ジメトキシベンズアミド(化合物391)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54–1.76 (m, 4H), 3.12–3.24 (m, 1H), 3.32–3.42 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.84–3.92 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 1.6, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.93 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443. mp: 152–156 °C.

[参考例392] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3, 4-ジメトキシベンズアミド(化合物392)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.80 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.78–7.82 (m, 2H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 13.11 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443. mp: 289–292 °C.

[参考例393] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3, 5-ジメトキシベンズアミド(化合物393)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.80–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 13.25 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443. mp: 278–280 °C.

[参考例394] 2, 3-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物394)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.34–7.41 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.57–7.77 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 13.42 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. mp: 154–160 °C.

[参考例395] 2, 4-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物395)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.22–7.32 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.44–7.52 (m, 1H), 7.85–7.92 (m, 2H), 13.28 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. mp: 213–215 °C.

[参考例396] 2, 5-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物396)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43–7.58 (m, 2H), 7.68 (ddd, $J = 3.0, 5.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 13.37 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. mp: 172–174 °C.

[参考例397] 2, 6-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物397)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.60–7.73 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.60 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. mp: 168–170 °C.

[参考例398] 3, 4-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物398)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.73 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.02–8.08 (m, 1H), 8

.24 (ddd, $J = 2.2, 7.5, 11.3$ Hz, 1H), 13.37 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 419. mp: 208–210 °C.

[参考例399] 3, 5-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物399)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.58–7.67 (m, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 419. mp: 259–265 °C.

[参考例400] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド(化合物400)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 4.29–4.34 (m, 2H), 4.39–4.43 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 12.52 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 441. mp: 188–190 °C.

[参考例401] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド(化合物401)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.07 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 427. mp: 194–196 °C.

[参考例402] 2, 2-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 3-ベンゾジオキサール-4-カルボキサミド(化合物402)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.30 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J =$

2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.85–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 463. mp: 206–207 °C.

[参考例403] 2, 2-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド(化合物403)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.85–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.33 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 463. mp: 124–129 °C.

[参考例404] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物404)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85–3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.4, 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 0.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H), 13.64 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[^{35}\text{ClM}+H]^+$ 418, $[^{37}\text{ClM}+H]^+$ 420. mp: 185–186 °C.

[参考例405] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(化合物405)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.35–3.38 (m, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.89–7.92 (m, 2H), 8.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 13.48 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398. mp: 169–173 °C.

[参考例406] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物406)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54–1.76 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J =$

2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 4.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.46 (ddd, $J = 2.2, 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 2.2, 4.9$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 13.50 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 384. mp: 209–212 °C.

[参考例407] 2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物407)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.27 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.2, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1H), 9.90 (dd, $J = 0.5, 2.7$ Hz, 1H), 13.55 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[^{35}\text{Cl}M+H]^+$ 416, $[^{37}\text{Cl}M+H]^+$ 418. mp: 233–235 °C.

[参考例408] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノピリジン-5-カルボキサミド(化合物408)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 3.12–3.23 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.60–3.70 (m, 8H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 2.4, 9.4$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 12.98 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 469. mp: 166–170 °C.

[参考例409] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-5-カルボキサミド(化合物409)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54–1.78 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 3.16–3.25 (m, 1H), 3.32–3.48 (m, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 13.40 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398. mp: 209–211 °C.

[参考例410] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-カルボキサミド(化合物410)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J =$

2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.4, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz, 1H), 9.39 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 13.71 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 452. mp: 217–222 °C.

[参考例411] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-カルボキサミド(化合物411)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.2, 4.4, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.28–8.31 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.42 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398. mp: 239–243 °C.

[参考例412] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(化合物412)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.53–1.78 (m, 4H), 3.15–3.27 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.4, 4.3, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 1.3, 4.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 1.6, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 8.20 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 7.5$ Hz, 1H), 8.78 (ddd, $J = 1.3, 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 384. mp: 185–186 °C.

[参考例413] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド(化合物413)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55–1.76 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.16–3.30 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 2H), 3.80–3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.29 (s, 2H), 13.58 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 399.

[参考例414] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド(化合物414)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.30 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J =$

2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.85–3.94 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 1.3, 2.4$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 13.18 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 385. mp: 200–205 °C.

[参考例415] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(化合物415)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85–3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 13.07 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 399. mp: 130–131 °C.

[参考例416] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物416)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54–1.74 (m, 4H), 3.13–3.24 (m, 1H), 3.26–3.40 (m, 2H), 3.84–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 373. mp: 196–198 °C.

[参考例417] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルフラン-2-カルボキサミド(化合物417)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.13–3.24 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.84–3.91 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 13.08 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 387. mp: 209–212 °C.

[参考例418] 5-ホルミル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物418)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J =$

2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.82–3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 13.63 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401.

[参考例419] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-(ヒドロキシイミノ)フラン-2-カルボキサミド(化合物419)

[参考例420] 5-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド(化合物420)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 3.15–3.35 (m, 3H), 3.85–3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.66 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398. mp: 222–223 °C.

[参考例421] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-3-カルボキサミド(化合物421)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.53–1.73 (m, 4H), 3.13–3.24 (m, 1H), 3.40 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.12–7.14 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.65–8.69 (m, 1H), 13.08 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 373. mp: 236–238 °C.

[参考例422] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド(化合物422)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.53–1.77 (m, 4H), 3.12–3.24 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.4, 4.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 0.8, 4.9$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 0.8, 1.4$ Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 389. mp: 231–232 °C.

[参考例423] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]チオフェン-3-カルボキサミド(化合物423)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.54–1.76 (m, 4H), 3.13–3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.84–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.7, 5.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.3, 2.7$ Hz, 1H), 13.13 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389. mp: 227–229 °C.

[参考例424] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミド(化合物424)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.2, 4.1, 11.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.94 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387. mp: 243–247 °C.

[参考例425] 1-エチル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物425)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.30–3.45 (m, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.93 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401. mp: 170–174 °C.

[参考例426] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-フェニルピラゾール-4-カルボキサミド(化合物426)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.20–3.30 (m, 1H), 3.30–3.45 (m, 2H), 3.82–3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.55–7.62 (m, 2H), 7.85–7.93 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 13.08 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449. mp: 217–220 °C.

[参考例427] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]イソオキサゾール-5-カルボキサミド(化合物427)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.53–1.79 (m, 4H), 3.15–3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J =$

2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) 8.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.78 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 372.

[参考例428] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(化合物428)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 1.80–2.20 (m, 3H), 2.20–2.30 (m, 1H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.33 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.77–4.02 (m, 4H), 4.58 (dd, $J = 5.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 377. mp: 115–117 °C.

[参考例429] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(化合物429)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.05–2.15 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.30–3.45 (m, 3H), 3.70–4.00 (m, 6H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.90 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 377. mp: 164–166 °C.

[参考例430] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アセトアミド(化合物430)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20–1.40 (m, 2H), 1.50–1.75 (m, 8H), 1.95–2.10 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.15–3.30 (m, 1H), 3.33 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.80–3.90 (m, 4H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 405. mp: 206–209 °C.

[参考例431] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド(化合物431)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.49–1.75 (m, 4H), 3.08–3.20 (m, 1H), 3.36–3.50 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.83–3.90 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.20–7.35 (m,

5H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.02 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 397. mp: 140–142 °C.

[参考例432] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンアミド(化合物432)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.67 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 10.8, 10.8$ Hz, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.15–7.29 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 411. mp: 161–164 °C.

[参考例433] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-フェニルアクリルアミド(化合物433)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 3.10–3.30 (m, 1H), 3.35–3.45 (m, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45–7.51 (m, 3H), 7.63–7.69 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.04 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 409. mp: 253–256 °C.

[参考例434] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-フェノキシアセトアミド(化合物434)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.78 (m, 4H), 3.11–3.23 (m, 1H), 3.32–3.38 (m, 2H), 3.82–3.88 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.95–7.02 (m, 3H), 7.31 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.05 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 413. mp: 148–150 °C.

[参考例435] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシアセトアミド(化合物435)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 12.75 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 351. mp: 148–149 °C.

[参考例436] 2-ブロモ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物436)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.65–2.00 (m, 4H), 3.15 (tt, $J = 4.3, 10.7$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 2.8, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.00–4.08 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H).

[参考例437] 2-エトキシ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物437)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50–1.75 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (dd, $J = 2.7, 4.3, 11.6$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365. mp: 121–126 °C.

[参考例438] 2-(ジメチルアミノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物438)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.30–3.45 (m, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364. mp: 129–130 °C.

[参考例439] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]アセトアミド(化合物439)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.75 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.44 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408. mp: 103–105 °C.

[参考例440] 2-[N, N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(

化合物440)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.00 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.30–3.40 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 11.55 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.

[参考例441] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-ピロリジニル)アセトアミド(化合物441)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 6H), 2.63–2.71 (m, 4H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.25–3.40 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.0, 12.1$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390. mp: 115–117 °C.

・ [参考例442] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[(2R)-2-(メキシメチル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド(化合物442)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.45–1.95 (m, 8H), 2.84–2.89 (m, 1H), 3.00–3.05 (m, 1H), 3.10–3.40 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. mp: 103–104 °C.

[参考例443] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[(2S)-2-(メキシメチル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド(化合物443)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.45–1.95 (m, 8H), 2.84–2.89 (m, 1H), 3.00–3.05 (m, 1H), 3.10–3.40 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. mp: 102–103 °C.

[参考例444] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]アセトアミド(化合物444)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.15 (m, 6H), 2.26 (m, 6H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.55–2.80 (m, 2H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.40–3.60 (m, 4H), 4.00–4.09 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[参考例445] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(イソインドリン-2-イル)アセトアミド(化合物445)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.00 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 3.5, 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.20–7.30 (m, 4H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.

[参考例446] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(チアゾリジン-3-イル)アセトアミド(化合物446)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75–2.00 (m, 4H), 2.96–3.03 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 3.0, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 10.71 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

[参考例447] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-ピペリジノアセトアミド(化合物447)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.35–1.45 (m, 2H), 1.50–1.80 (m, 8H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.30–3.50 (m, 6H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404. mp: 146–147 °C.

[参考例448] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド(化合物448)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.30–1.50 (m, 2H), 1.50–1.75 (m, 6H), 2.28 (ddd, $J =$

2.4, 9.7, 12.1 Hz, 2H), 2.80–2.90 (m, 2H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 420. mp: 178–180 °C.

[参考例449] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド(化合物449)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75–2.00 (m, 8H), 2.45–2.60 (m, 2H), 2.55–2.70 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.80–3.95 (m, 1H), 4.03 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H). APCI MS m/z : $[M+H]^+$ 420.

[参考例450] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メトキシピペリジノ)アセトアミド(化合物450)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.40–1.85 (m, 8H), 2.32 (ddd, $J = 2.7, 9.2, 11.6$ Hz, 2H), 2.70–2.80 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.30–3.80 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434. mp: 109–111 °C.

[参考例451] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジノ)アセトアミド(化合物451)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.11 (s, 3H), 1.45–1.75 (m, 8H), 2.50–2.55 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.7, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434. mp: 151–153 °C.

[参考例452] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(3-ヒドロキシメチルピペリジノ)アセトアミド(化合物452)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.60–2.00 (m, 9H), 2.08–2.18 (m, 1H), 2.18–2.38 (m, 1H)

), 2.71–2.91(m, 1H), 2.94 (dd, $J = 1.6, 10.8$ Hz, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 2 H), 3.48 (ddd, $J = 3.0, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.50–3.64 (m, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434.

[参考例453] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ)アセトアミド(化合物453)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30–1.60 (m, 3H), 1.70–2.00 (m, 8H), 2.31 (ddd, $J = 2.4, 11.9, 11.9$ Hz, 2H), 2.86–2.96 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 3.0, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434.

[参考例454] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジノ]アセトアミド(化合物454)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.22 (s, 6H), 1.40–1.60 (m, 4H), 1.70–2.00 (m, 6H), 2.26 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 2.93–3.00 (m, 2H), 3.05–3.15 (m, 1H), 3.27 (s, 2 H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 462.

[参考例455] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジノ]アセトアミド(化合物455)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26 (s, 6H), 1.40–1.70 (m, 3H), 1.70–2.00 (m, 8H), 2.27–2.34 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.42–3.54 (m, 3 H), 3.99–4.09 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 476.

[参考例456] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル

)チアゾール-2-イル]-2-[4-(1-ピロリジニル)ピペリジノ]アセトアミド(化合物456)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30–1.75 (m, 12H), 1.95–2.05 (m, 1H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.70–2.85 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.25–3.40 (m, 8H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473. mp: 183–184 °C.

[参考例457] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ピペリジノピペリジノ)アセトアミド(化合物457)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30–1.75 (m, 12H), 2.13–2.20 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 3H), 2.80–2.95 (m, 2H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.25–3.40 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487. mp: 177–179 °C.

[参考例458] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-モルホリノピペリジノ)アセトアミド(化合物458)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30–1.55 (m, 2H), 1.55–1.80 (m, 6H), 2.05–2.30 (m, 3H), 2.44 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489. mp: 193–195 °C.

[参考例459] 2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物459)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.52–1.75 (m, 8H), 2.55–2.70 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.25–3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.86–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462. mp: 186–187 °C.

[参考例460] 2-(4-シアノピペリジノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物460)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 6H), 2.65–2.75 (m, 2H), 2.85–3.00 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 12.59 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.

[参考例461] 2-(4, 4-ジフルオロピペリジノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物461)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.00 (m, 4H), 2.00–2.20 (m, 4H), 2.70–2.80 (m, 4H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.47 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 10.43 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

[参考例462] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)アセトアミド(化合物462)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–1.95 (m, 4H), 2.20–2.35 (m, 2H), 2.73–2.77 (m, 1H), 3.05–3.20 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 5.60–5.70 (m, 1H), 5.75–5.85 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

[参考例463] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノアセトアミド(化合物463)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.33–3.38 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. mp: 110–104 °C.

[参考例464] 2-(cis-2, 6-ジメチルモルホリノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物464)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.70–2.00 (m, 4H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.65–2.80 (m, 4H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 3.0, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 10.45 (br s, 1H).
APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[参考例465] 2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物465)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.44 (s, 9H), 1.70–2.00 (m, 4H), 2.57 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 10.46 (br s, 1H). AP CIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.

[参考例466] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-ピペラジニル)アセトアミド(化合物466)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 2.74–2.80 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.35–3.45 (m, 8H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.1$ Hz, 2H), 6.67 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H).
APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

[参考例467] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物467)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.40–1.75 (m, 4H), 2.30–2.45 (m, 4H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.34–3.50 (m, 8H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 12.1, 12.1$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. mp: 106–112 °C.

[参考例468] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド(

化合物468)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.70–2.00 (m, 4H), 2.65–2.80 (m, 9H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.95–4.05 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.

[参考例469] 2-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物469)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.75–2.00 (m, 4H), 2.59 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 4H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 3.0, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 4H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.5, 3.8$ Hz, 1H), 10.44 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[参考例470] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物470)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.07 (s, 6H), 1.50–1.80 (m, 4H), 2.48–2.58 (m, 4H), 3.10–3.40 (m, 10H), 3.38 (s, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477. mp: 106–108 °C.

[参考例471] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物471)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.08 (s, 6H), 1.50–1.80 (m, 4H), 2.51–2.53 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.10–3.22 (m, 3H), 3.30–3.45 (m, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491. mp: 105–107 °C.

[参考例472] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル

)チアゾール-2-イル]-2-{4-[(1-メトキシシクロプロピル)メチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド(化合物472)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.40–0.44 (m, 2H), 0.65–0.69 (m, 2H), 1.50–1.80 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.49–2.55 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.30–3.80 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489. mp: 155–157 °C.

[参考例473] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[(7R, 8aS)-7-メトキシオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]アセトアミド(化合物473)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.40–1.80 (m, 7H), 1.95–2.05 (m, 2H), 2.20–2.35 (m, 2H), 2.70–2.97 (m, 4H), 3.15–3.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.25–3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.83–3.93 (m, 4H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

[参考例474] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[(7S, 8aS)-7-ヒドロキシオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]アセトアミド(化合物474)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 6H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 3H), 2.35–2.45 (m, 2H), 2.45–2.50 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.83–3.92 (m, 2H), 4.14–4.20 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[参考例475] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]チアジン-8-イル]アセトアミド(化合物475)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 1.95–2.00 (m, 1H), 2.05–2.40 (m, 6H), 2.55–2.80 (m, 4H), 2.95–3.05 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 5H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[参考例476] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド(化合物476)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75–2.00 (m, 6H), 2.75–2.85 (m, 45H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.36–3.54 (m, 6H), 4.00–4.10 (m, 8H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

[参考例477] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-オキソオクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)アセトアミド(化合物477)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75–2.00 (m, 4H), 2.29 (dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 3.6, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.75–2.88 (m, 1H), 2.88–3.00 (m, 2H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.0, 11.0$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.65–3.80 (m, 1H), 3.96–4.08 (m, 3H), 4.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J = 2.7, 11.9$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 10.35 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

[参考例478] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)アセトアミド(化合物478)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.00 (m, 4H), 2.11 (dd, $J = 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 2.35–2.85 (m, 8H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.60–3.72 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 3.5, 11.1$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 10.46 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[参考例479] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-メチル-2-オキソピペラジン-4-イル)アセトアミド(化合物479)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75–2.00 (m, 4H), 2.92 (dd, $J = 5.1, 5.6$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.45 (dd, $J = 5.1, 5.6$ Hz, 2H), 3.48 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 10.40 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[参考例480] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1, 4-ペルヒドロオキサゼピン-4-イル)アセトアミド(化合物480)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.00 (m, 6H), 2.86–2.93 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 2.7, 11.1, 11.1$ Hz, 2H), 3.75–3.87 (m, 4H), 4.03 (ddd, $J = 2.7, 3.7, 11.1$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.

[参考例481] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)アセトアミド(化合物481)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 4H), 1.85–2.00 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.80–2.90 (m, 2H), 2.95–3.05 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.30–3.45 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.83–3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433. mp: 94–96 °C.

[参考例482] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(アダマンタン-1-イルアミノ)アセトアミド(化合物482)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50–1.80 (m, 16H), 2.00–2.05 (m, 3H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.35–3.50 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 12.1$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470. mp: 168–170 °C.

[参考例483] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(3-ヒドロシアダマンタン-1-イルアミノ)アセトア

ミド(化合物483)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.25–1.75 (m, 16H), 2.10–2.15 (m, 2H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.30–3.40 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.84–3.90 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486. mp: 176–178 °C.

[参考例484] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-イミダゾリル)アセトアミド(化合物484)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70–2.00 (m, 4H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.40–3.50 (m, 2H), 3.90–4.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

[参考例485] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)アセトアミド(化合物485)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.70–1.95 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.00–4.05 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[参考例486] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸エチル(化合物486)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50–1.76 (m, 4H), 3.05–3.18 (m, 1H), 3.22–3.40 (m, 2H), 3.82–3.92 (m, 2H), 4.25 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 12.39 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351. mp: 152–153 °C.

[参考例487] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルテトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物487)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.40 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.60–1.68 (m, 2H), 3.55–3.71 (m, 4H), 6.46 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz,

, 1H).

[参考例488] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物488)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.25 (s, 3H), 1.48–1.54 (m, 2H), 1.98–2.09 (m, 2H), 3.30–3.62 (m, 4H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H).

[参考例489] N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物489)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 1.93–2.11 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.76–3.79 (m, 4H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[参考例490] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物490)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.85–2.09 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.73–3.78 (m, 4H), 5.64 (br s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H).

[参考例491] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物491)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (s, 9H), 1.95–2.26 (m, 4H), 2.69–2.94 (m, 5H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[参考例492] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロチオピラン-4-イル=ケトン(化合物492)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.84–1.93 (m, 2H), 2.13–2.20 (m, 2H), 2.65–2.83 (m, 5H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[参考例493] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物493)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.88–2.05 (m, 2H), 2.22–2.29 (m, 2H), 2.68–2.84 (m, 4H), 2.94–3.03 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H),

7.71–7.48 (m, 3H), 8.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 10.6 (br s, 1H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398. mp: 203–210 °C.

[参考例494] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド(化合物494)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.65–1.69 (m, 2H), 2.13–2.17 (m, 2H), 2.65–2.73 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.04–3.20 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.29 (s, 2H). APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 415. mp: 238–240 °C.

[参考例495] N-[4-(2-フリル)-5-(1-オキシテトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物495)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 1.93–2.09 (m, 2H), 2.41–2.76 (m, 4H), 3.08–3.30 (m, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[参考例496] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-オキシテトラヒドロチオピラン-4-イル=ケトン(化合物496)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.62–1.75 (m, 2H), 2.01–2.26 (m, 2H), 2.51–2.68 (m, 2H), 2.85–3.24 (m, 3H), 6.64–6.67 (m, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.84–7.89 (m, 1H), 8.02–8.04 (m, 2H).

[参考例497] N-[4-(2-フリル)-5-(1,1-ジオキシテトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物497)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 2.29–2.48 (m, 4H), 2.96–3.01 (m, 2H), 3.15–3.28 (m, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[参考例498] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1,1-ジオキシテトラヒドロチオピラン-4-イル=ケトン(化合物498)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.96–2.15 (m, 4H), 3.05–3.20 (m, 5H), 6.66 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[参考例499] N-[4-(2-フリル)-5-フェニルアセチルチアゾール-2-イル]
カルバミン酸tert-ブチル(化合物499)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54 (s, 9H), 4.13 (s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H),
7.20–7.40 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.60 (brs, 1
H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[参考例500] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=ベンジル=ケト
ン(化合物500)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.01 (s, 2H), 5.68 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.7$ Hz, 3.6 H
z, 1H), 7.18–7.35 (m, 5H), 7.55 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.6
Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

[参考例501] N-[4-(2-フリル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)アセチル]チ
アゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物501)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.50 (dd, $J = 1.8$
, 3.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 1.1$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 1.1$ Hz, 7.3 Hz, 7.4
Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 1.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 1.6$ Hz, 7.4 Hz, 7.5 Hz,
1H), 7.54 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.7 Hz, 1H), 8.58 (brs
, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

[参考例502] 2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシベン
ジル=ケトン(化合物502)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.51 (brs, 2H), 6.49 (dd, $J = 1$
.8, 3.5 Hz, 1H), 6.82–6.95 (m, 2H), 7.10–7.29 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1
H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

[参考例503] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ホルミル-4-(2-フリ
ル)チアゾール(化合物503)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J =$
0.8, 3.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H).

[参考例504] N-[5-カルボキシ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジ
ン-4-カルボキサミド(化合物504)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.68 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz, 2H), 8.94 (dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz, 2H).

[参考例505] N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノカルボニルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物505)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.59-3.68 (m, 8H), 6.39 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 8.81 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 10.82 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 383.

[参考例506] N-[5-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物506)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.81 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 6.62 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 343.

[参考例507] N-[4-(2-フリル)-5-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物507)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.38 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H).

[参考例508] N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(化合物508)

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.

[参考例516] 4-(2-フリル)-2-(インドール-2-イル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物516)

参考例558で得られる2-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(100 mg, 0.292 mmol)を1,4-ジオキサン(3 mL)に溶

解し、1H-インドール-2-ボロン酸(101 mg, 0.627 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(28.4 mg, 0.0245 mmol)および炭酸ナトリウム(104 mg, 0.982 mmol)を加えて、60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(17.0 mg, 15%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.78–1.94 (m, 4H), 3.12–3.22 (m, 1H), 3.40–3.49 (m, 2H), 4.01–4.07 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 9.32 (br s, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

[参考例517] 2-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物517)

工程1:テトラヒドロピラン-4-カルボン酸メチル(1.33 mL, 10.0 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.51 g, 15.5 mmol)を加えて攪拌した。アルゴン雰囲気下、-30℃で、反応液に2.0 mol/L 塩化イソプロピルマグネシウムのTHF溶液(15.0 mL, 30.0 mmol)を滴下し、-5℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を減圧蒸留により精製し、N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボン酸アミド(1.00 g, 58%)を得た。

沸点: 125–129 °C / 8.0 hPa, ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.57–1.66 (m, 2H), 1.77–1.93 (m, 2H), 2.85–2.94 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.44 (ddd, $J = 2.4, 11.9, 11.9$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.00 (ddd, $J = 2.4, 11.9, 11.9$ Hz, 2H).

工程2:参考例562で得られる2-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾール(167 mg, 0.625 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、-78℃、アルゴン気流下で、1.58 mol/L n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.01 mL, 1.56 mmol)を加えて、-78℃で10分間攪拌した。工程1で得られたN-メトキシ-N-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボン酸アミド(270 mg, 1.56 mmol)のTHF溶液(1 mL)を滴下し、室

温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、標記化合物（191 mg, 81%）を得た。
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.51–1.67 (m, 4H), 3.21–3.38 (m, 3H), 3.80–3.86 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63–7.66 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. mp: 250–251 °C.

・ [参考例518] 4-(2-フリル)-2-(イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物518)

参考例517と同様にして、2-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例478で得られた4-(2-フリル)-2-(イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)チアゾール(125 mg, 0.466 mmol)を用いて、標記化合物(71.0 mg, 40%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.57–1.91 (m, 4H), 3.26–3.41 (m, 3H), 3.86–3.93 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.33–7.39 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.07–8.10 (m, 1H), 8.47–8.50 (m, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381. mp: 265–268 °C (dec.).

[参考例519] 4-(2-フリル)-2-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物519)

参考例517と同様にして、2-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例564で得られた4-(2-フリル)-2-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)チアゾール(137 mg, 0.511 mmol)を用いて、標記化合物(7.00 mg, 4%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.89–1.95 (m, 4H), 3.18–3.21 (m, 1H), 3.42–3.52 (m, 2H), 4.04–4.11 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.59–7.62 (m, 3H), 8.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.

[参考例520] 4-(2-フリル)-2-[4-(4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-

イル]チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(化合物520)

参考例517と同様にして、2-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例566で得られた4-(2-フリル)-2-[4-(4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イル]チアゾール(100 mg, 0.309 mmol)を用いて、標記化合物(113 mg, 84%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.53–1.78 (m, 4H), 3.23–3.39 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.86–3.90 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.96–6.99 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.79–7.82 (m, 3H), 7.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.
mp: 178–180 °C.

[参考例521] 4-(2-フリル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール(化合物521)

参考例517と同様にして2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例568で得られる2-[4-(2-フリル-チアゾール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール(167 mg, 0.615 mmol)を用いて、標記化合物(23.0 mg, 10%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.84–1.96 (m, 12H), 3.08–3.15 (m, 1H), 3.40–3.49 (m, 2H), 4.01–4.07 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H).

[参考例523] 4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)-2-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)チアゾール(化合物523)

参考例517と同様にして2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例569で得られる2-[4-(2-フリル-チアゾール-2-イル)-3, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ[3, 4-d]イミダゾール(133 mg, 0.460 mmol)を用いて、標記化合物(17.0 mg, 9%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.72–1.92 (m, 4H), 2.97 (s, 4H), 3.09–3.15 (m, 1H), 3.41–3.49 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.03–4.07 (m, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.6, 3.3$ Hz, 1H), 7.59

(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[参考例534] 4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)-2-(2-ベンズイミダゾール)チアゾール(化合物534)

参考例517と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸アミドの代わりに、N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-2-カルボン酸アミドを用いて、2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾール(150 mg, 0.561 mmol)より標記化合物(57.0 mg, 27%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.71 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.84 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.13-8.20 (m, 2H), 8.78-8.80 (m, 1H), 13.6 (br s, 1H).

[参考例540] 4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)-2-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)チアゾール(化合物540)

参考例517と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸アミドの代わりに、N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-2-カルボン酸アミドを用いて、2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例569で得られる2-[4-(2-フリル-チアゾール-2-イル)-3, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ[3, 4-d]イミダゾール(137 mg, 0.473 mmol)を用いて、標記化合物(36.0 mg, 19%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.95 (m, 4H), 3.76-3.78 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H).

[参考例551] 4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-カルボン酸フェニルアミド(化合物551)

参考例517と同様にして2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例570で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸フェニルアミド(120 mg, 0.444 mmol)を用いて、標記化合物(18.0 mg, 11%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80–1.92 (m, 4H), 3.12–3.23 (m, 1H), 3.40–3.50 (m, 2H), 4.01–4.07 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.38–7.48 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72–7.75 (m, 2H), 9.12 (br s, 1H).

[参考例552] 4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-カルボン酸イソブチルアミド(化合物552)

参考例517と同様にして2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例571で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸イソブチルアミド(186 mg, 0.743 mmol)を用いて、標記化合物(32.0 mg, 12%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.82–2.05 (m, 5H), 3.12–3.16 (m, 1H), 3.29–3.49 (m, 4H), 3.99–4.06 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H).

[参考例554] 4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-カルボン酸イソブチルアミド(化合物554)

参考例517と同様にして、N-メトキシ-N-メチル-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸アミドの代わりに、N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-2-カルボン酸アミドを用いて、2-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに、参考例571で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸イソブチルアミド(241 mg, 0.963 mmol)を用いて、標記化合物(172 mg, 50%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.92–1.97 (m, 1H), 3.29–3.34 (m, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.45–7.54 (m, 3H), 7.88–7.94 (m, 1H), 8.19–8.22 (m, 1H), 8.65–8.67 (m, 1H).

[参考例555] 2-アミノ-5-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール(化合物a)

工程1: 2-アセチルフラン(5.10 g, 46.0 mmol)をジクロロメタン(50 mL)とメタノール(50 mL)の混合溶媒に溶解し、N, N, N, N-テトラ-*n*-ブチルアンモニウム=トリブロミド(22.3 g, 46.0 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣

をアセトニトリル(60 mL)に溶解し、チオ尿素(3.5 g, 46.0 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチル加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール(1.53 g, 20%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.17 (br s, 2H), 6.43 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

工程2: 工程1で得られた2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール(330 mg, 1.99 mmol)をクロロホルム(4 mL)に懸濁し、N-ブromoコハク酸イミド(360 mg, 2.02 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去することにより、標記化合物(438 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.08 (br s, 2H), 6.48 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

[参考例556] N-[5-ブromo-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物b)

参考例555で得られる化合物a(12.0 g, 49.0 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(21.3 g, 97.9 mmol)、トリエチルアミン(17.1 mL, 122 mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(0.60 g, 4.91 mmol)をDMI(200 mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製することにより、標記化合物(14.2 g, 84%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.49 (s, 9H), 6.64 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.7, 2.0$ Hz, 1H).

[参考例557] 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール(化合物c)

工程1: テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 (1.00 g, 7.69 mmol)、フェノール (651 mg, 6.92 mmol) および PyBOP (4.40 g, 8.45 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.36 mL, 16.9 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2) で精製することにより、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸フェニル (1.28 g, 81%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.62–1.79 (m, 2H), 1.86–1.96 (m, 2H), 2.89 (tt, $J = 4.6$, 11.0 Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 2.4$, 11.0, 11.0 Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.4$, 11.0, 11.0 Hz, 2H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.22–7.31 (m, 1H), 7.37–7.44 (m, 2H).

工程2: 参考例556で得られた化合物b (1.04 g, 3.00 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.58 mol/L n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (4.20 mL, 6.61 mmol) を加えて、 -78°C で10分間攪拌した。反応液に工程1で得られたテトラヒドロピラン-4-カルボン酸フェニル (620 mg, 3.00 mmol) の THF 溶液 (4 mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2) で精製することにより、N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル (350 mg, 31%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 1.76–1.94 (m, 4H), 3.06–3.18 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 2.7$, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7$, 4.0, 11.6 Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 8.68 (br s, 1H).

工程3: 工程2で得られたN-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル (350 mg, 0.93 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、

得られた残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1:4）で精製することにより、標記化合物（212 mg, 72%）を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.52–1.64 (m, 4H), 2.89–3.03 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J = 3.8, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85 (ddd, $J = 2.7, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H).

[参考例558] 2-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン

参考例557で得られた化合物c (163 mg, 0.600 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、亜硝酸イソアミル (0.242 mL, 1.80 mmol) および臭化銅(II) (134 mg, 0.600 mmol) を加えて、60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3:1）で精製することにより、標記化合物 (85.0 mg, 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75–1.92 (m, 4H), 3.11–3.18 (m, 1H), 3.36–3.45 (m, 2H), 3.98–4.05 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H).

[参考例559] (2-フロイル)メチルチオシアン酸

2-アセチルフラン (10.0 mL, 100 mmol) をエタノール (200 mL) に溶解し、N, N, N, N-テトラ-*n*-ブチルアンモニウム=トリブロミド (50.6 g, 105 mmol) を加えて、50℃で1時間攪拌した。反応液にチオシアン酸ナトリウム (8.91 g, 110 mmol) を加えて、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。析出した結晶を濾取し、標記化合物 (11.2 g, 67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.44 (s, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H).

[参考例560] 2-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール

参考例559で得られた(2-フロイル)メチルチオシアン酸 (896 mg, 5.20 mmol) を、

酢酸エチル (25 mL) に溶解し、0°C、アルゴン気流下で臭化水素 酢酸溶液 (1.85 mL, 10.4 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、標記化合物 (814 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.48 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H).

[参考例561] 2-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール

参考例560で得られる2-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール (3.00 g, 13.0 mmol) を THF (65 mL) に溶解し、-78°C、アルゴン気流下で、1.58 mol/L *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (9.11 mL, 14.3 mmol) を加えて、-78°C で10分間攪拌した。DMF (2.02 mL, 26.1 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製することにより、標記化合物 (1.49 g, 64%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

[参考例562] 2-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾール

参考例561で得られた2-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール (116 mg, 0.647 mmol) を、ニトロベンゼン (5 mL) に溶解し、オルトフェニレンジアミン (77.0 mg, 0.712 mmol) を加えて、150°C で10時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=95:5) により精製し、標記化合物 (81.0 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.86-6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[参考例563] 4-(2-フリル)-2-(イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)チアゾ

ール

参考例562と同様にして、オルトフェニレンジアミンの代わりに2, 3-ジアミノピリジンをを用いて、2-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール(200 mg, 1.12 mmol)より、標記化合物(148 mg, 49%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.69 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.32–7.39 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.07–8.11 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.46–8.48 (m, 1H).

[参考例564] 4-(2-フリル)-2-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)チアゾール

参考例562と同様にして、オルトフェニレンジアミンの代わりに3, 4-ジアミノピリジンをを用いて、2-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール(200 mg, 1.12 mmol)より、標記化合物(137 mg, 46%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.68 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.60–7.63 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.35–8.37 (m, 1H), 9.00–9.01 (m, 1H).

[参考例565] 4-(2-フリル)チアゾール-2-チオアミド

参考例559と同様にして、チオシアン酸ナトリウムをルベアン酸に代え、2-アセチルフラン(1.00 mL, 10.0 mmol)より、標記化合物(1.01 g, 48%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.21 (br s, 2H).

[参考例566] 4-(2-フリル)-2-[4-(4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イル]チアゾール

参考例565で得られた4-(2-フリル)チアゾール-2-チオアミド(210 mg, 1.00 mmol)をTHF(25 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(5 mL)を加えて、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、2-アミノ-4'-メトキシアセトフェノン・塩酸塩(807 mg, 4.00 mmol)を加えて、50°Cで終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(クロロホルム:メタノール=97:3)で精製し、標記化合物(105 mg, 31%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.78 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.92–7.02 (m, 2H), 7.73–7.85 (m, 5H).

[参考例567] 4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸エチル

参考例559と同様にして、チオシアン酸ナトリウムをエチルチオオキサメートに代え、アセチルフラン(3.77 mL, 37.5 mmol)より、標記化合物(2.55 g, 30%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).

[参考例568] 2-[4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

工程1: 参考例567で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸エチル(35 mg, 1.50 mmol)をメタノールに溶解し、4mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(2.5 mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。塩酸を用いて中和した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をDMF(5 mL)に溶解し、2-アミノシクロヘキサノール(518 mg, 4.50 mmol)、EDC塩酸塩(864 mg, 4.50 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(689 mg, 4.50 mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸(2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミド(413 mg, 94 %)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26–1.49 (m, 4H), 1.74–1.81 (m, 2H), 2.04–2.16 (m, 2H), 3.48–3.55 (m, 1H), 3.78–4.00 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H).

工程2: ジクロロメタン(3 mL)に塩化オキサリル(0.776 mL, 1.55 mol)、ジメチルスルホキシド(0.240 mL, 3.38 mmol)を溶解し-60°Cで10分攪拌した後、工程1で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸(2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミド(413 mg, 1.41 mmol)を加え、さらに15分攪拌した。トリエチルアミン(0.983 mL, 7.05 m

mol)を加え、室温で10分攪拌した後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸(2-オキシシクロヘキシル)アミド(339 mg, 83 %)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54–1.96 (m, 4H), 2.16–2.19 (m, 1H), 2.42–2.78 (m, 3H), 4.62–4.72 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.12–8.14 (m, 1H).

工程3: 工程2で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸(2-オキシシクロヘキシル)アミド(239 mg, 0.823 mmol)とトリフルオロ酢酸アンモニウム(1.00 g, 7.63 mmol)を140°Cで2時間攪拌した後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(63.0 mg, 28 %)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.81–1.86 (m, 4H), 2.57–2.65 (m, 4H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H).

[参考例569] 2-[4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-3, 4, 6, 7-テトラヒドロチオピラノ][3, 4-d]イミダゾール

工程1: 4-オキシチアン(2.32 g, 20.0 mmol)をエタノールに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.78 g, 40.0 mmol)および炭酸カリウム(5.52 g, 40.0 mmol)を加え、1時間加熱還流した。混合物に水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をピリジン(20 mL)に溶解し、-20°Cでp-トルエンスルホニルクロリド(6.46 g, 24.0 mmol)を加え、-20°Cで1時間攪拌した。混合物に水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノールに溶解し、0°Cで4mol/Lカリウムエトキシドのエタノール溶液(15.7 mL, 40.0 mmol)を加え、1時間攪拌した。さらに50°Cで1時間攪

拌した後、混合物に水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し3-アミノ-4,4-ジエトキシチオピラン(2.31g、56%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.85–1.98 (m, 2H), 2.28–2.37 (m, 1H), 2.50–2.57 (m, 1H), 2.69–2.84 (m, 1H), 3.14–3.28 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H).

工程2: 参考例565で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-チオアミド(210 mg, 1.00 mmol)をTHF(25 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(5 mL)を加えて、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、工程1で得られる3-アミノ-4,4-ジエトキシチオピラン(821 mg, 4.00 mmol)を加えて、50°Cで終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を6mol/L塩酸(2 mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウムを用いて中和後、水、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム:メタノール=97:3）で精製し、標記化合物(270 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.88–3.25 (m, 4H), 3.72–3.90 (m, 2H), 6.48 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[参考例570] 4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸フェニルアミド

参考例567で得られる4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸エチル(223 mg, 1.00 mmol)をメタノールに溶解し、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。塩酸を用いて中和した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をDMF(5 mL)に溶解し、アニリン(0.273 mL, 3.00 mmol)、EDC塩酸塩(576 mg, 3.00 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(459 mg, 3.00 mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ過し標記化合物(242 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.54 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (s,

1H), 7.73–7.76 (m, 2H).

[参考例571] 4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸イソブチルアミド

参考例570と同様にして、アニリンの代わりにイソブチルアミンを用いて、4-(2-フリル)チアゾール-2-カルボン酸エチル (500 mg, 2.24 mmol) より、標記化合物 (537 mg, 96%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.98–1.02 (m, 6H), 1.82–2.04 (m, 1H), 3.29–3.34 (m, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H).

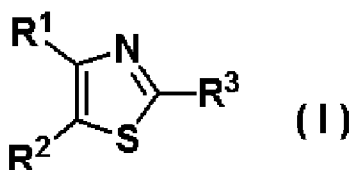
産業上の利用可能性

[0220] 本発明により、チアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害の治療および／または予防剤を提供することができる。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化18]



＜式中、 R^1 は置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む5員環芳香族複素環基を表し、

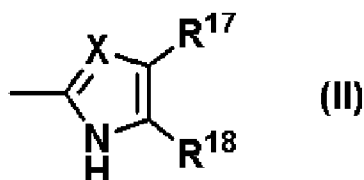
R^2 はハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す)または $-COR^6$ (式中、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アル

カノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す)または $-OR^9$ (式中、 R^9 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す)を表し、

R^3 は $-NR^{10}R^{11}$ {式中、 R^{10} および R^{11} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-COR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す)または $-OR^{15}$ (式中、 R

¹⁵は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す)を表す]を表すか、または隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す}、 $-\text{CONHR}^{16}$ (式中、 R^{16} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す)または一般式(II)

[化19]



(式中、 $=\text{X}-$ は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を表し、 R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表すか、または R^{17} と R^{18} が、それぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を

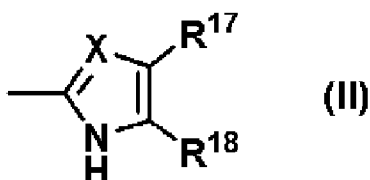
形成する)を表す>

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害の治療および／または予防剤。

- [2] R^1 が置換もしくは非置換のフリルである請求項1記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [3] R^2 が $-\text{COR}^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)である請求項1または2記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [4] R^2 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である請求項1または2記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [5] R^2 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1または2記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [6] R^6 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基である請求項3記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [7] R^6 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項3記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [8] R^6 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である請求項3記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [9] R^6 が置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基である請求項3記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [10] R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項3記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [11] R^3 が $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ前記と同義である)である請求項1～10のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [12] R^3 が $-\text{NHR}^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同義である)である請求項1～10のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [13] R^{11} が $-\text{COR}^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)である請求項11または12記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。

- [14] R^{12} が置換もしくは非置換のアリールである請求項13記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [15] R^{12} が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項13記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [16] R^{12} が $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である)である請求項13記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [17] R^{12} が置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求項13記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [18] R^{12} が置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルである請求項13記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [19] R^3 が $-CONHR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である)である請求項1～10のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [20] R^3 が一般式(II)

[化20]



- (式中、X、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記と同義である)である請求項1～10のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [21] 睡眠障害が過眠症である請求項1～20のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [22] 睡眠障害がナルコレプシー (narcolepsy)、反復性過眠症 (周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症 (idiopathic hypersomnia) および外傷性過眠症 (posttraumatic hypersomnia) から選ばれる睡眠障害である請求項1～20のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [23] 睡眠障害が概日リズム性睡眠障害 (circadian rhythm sleep disorders) である請求項1～20のいずれかに記載の睡眠障害の治療および／または予防剤。
- [24] 請求項1～20のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容

される塩を含有する昼間の眠気を改善する薬剤。

- [25] 請求項1～20のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを含む睡眠障害の治療および／または予防方法。
- [26] 睡眠障害が過眠症である請求項25記載の方法。
- [27] 睡眠障害がナルコレプシー (narcolepsy)、反復性過眠症 (周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症 (idiopathic hypersomnia) および外傷性過眠症 (posttraumatic hypersomnia) から選ばれる睡眠障害である請求項25記載の方法。
- [28] 睡眠障害が概日リズム性睡眠障害 (circadian rhythm sleep disorders) である請求項25記載の方法。
- [29] 請求項1～20のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを含む昼間の眠気を改善する方法。
- [30] 睡眠障害の治療および／または予防剤の製造のための請求項1～20のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [31] 睡眠障害が過眠症である請求項30記載の使用。
- [32] 睡眠障害がナルコレプシー (narcolepsy)、反復性過眠症 (周期性過眠症、recurrent hypersomnia)、突発性過眠症 (idiopathic hypersomnia) および外傷性過眠症 (posttraumatic hypersomnia) から選ばれる睡眠障害である請求項30記載の使用。
- [33] 睡眠障害が概日リズム性睡眠障害 (circadian rhythm sleep disorders) である請求項30記載の使用。
- [34] 昼間の眠気を改善する薬剤の製造のための請求項1～20のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D417/14, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/506, A61K31/5377, A61P25/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), JCHEMA(JDREAM2), JMEDPLUS(JDREAM2), JSTPLUS(JDREAM2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/063743 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.),	1-19, 21-24, 30-34
Y	14 July, 2005 (14.07.05), Abstract; Claims; pages 46 to 116 (Family: none)	20
Y	WO 2001/74811 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),	20
A	11 October, 2001 (11.10.01), Abstract; Claims; page 34, line 2 to page 36, line 31; page 96, lines 19 to 32 & AU 200144618 A & JP 2002-302488 A & EP 1268474 A2 & US 2004/053973 A1	1-19, 21-24, 30-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August, 2006 (21.08.06)

Date of mailing of the international search report

29 August, 2006 (29.08.06)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315328

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/21555 A2 (TAKEDA CHEM ICAL INDUSTRIES, LTD.), 06 May, 1999 (06.05.99), & AU 9896480 A & JP 11-193281 A & EP 1027050 A2 & US 6436966 B1 & US 6620825 B1 & EP 1027050 B1 & DE 69821132 E	1-24, 30-34
A	EP 1180518 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 February, 2002 (20.02.02), & WO 2000/64894 A1 & AU 200038401 A & JP 2001-114779 A & NO 200105156 A & BR 200009952 A & CZ 200103805 A3 & SK 200101495 A3 & KR 2001111314 A & CN 1353710 A & JP 2000-614246 A & JP 3333774 B2 & KR 2002059453 A & JP 2002-363179 A & ZA 200108996 A & HU 200203766 A2 & NZ 515215 A & MX 2001010675 A1 & AU 765473 B & RU 2237062 C2 & KR 449215 B & TW 220900 B1 & IL 146105 A & NO 320588 B1 & CN 1156471 C	1-24, 30-34
A	WO 2002/79204 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & AU 2002244935 A1 & JP 2002-577828 A	1-24, 30-34
P,A	WO 2006/032273 A1 (H. Lundbeck A/S), 30 March, 2006 (30.03.06), (Family: none)	1-24, 30-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315328

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25 - 29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25 to 29 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D417/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D417/14, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/506, A61K31/5377, A61P25/20			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus(STN), REGISTRY(STN), JCHEMA(JDream2), JMEDPlus(JDream2), JSTPlus(JDream2)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2005/063743 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2005.07.14, Abstract, 請求の範囲, 第 46-116 ページ		1-19, 21-24, 30-34
Y	(ファミリーなし)		20
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 2 1 . 0 8 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 2 9 . 0 8 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官（権限のある職員） 瀬下 浩一 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 9 2 8 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 2001/74811 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001.10.11, Abstract, CLAIMS, 第 34 ページ 第 2 行-第 36 ページ 第 31 行, 第 96 ページ 第 19-32 行 & AU 200144618 A & JP 2002-302488 A & EP 1268474 A2 & US 2004/053973 A1	20 1-19, 21-24, 30-34
A	WO 99/21555 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999.05.06, & AU 9896480 A & JP 11-193281 A & EP 1027050 A2 & US 6436966 B1 & US 6620825 B1 & EP 1027050 B1 & DE 69821132 E	1-24, 30-34
A	EP 1180518 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2002.02.20, & WO 2000/64894 A1 & AU 200038401 A & JP 2001-114779 A & NO 200105156 A & BR 200009952 A & CZ 200103805 A3 & SK 200101495 A3 & KR 2001111314 A & CN 1353710 A & JP 2000-614246 A & JP 3333774 B2 & KR 2002059453 A & JP 2002-363179 A & ZA 200108996 A & HU 200203766 A2 & NZ 515215 A & MX 2001010675 A1 & AU 765473 B & RU 2237062 C2 & KR 449215 B & TW 220900 B1 & IL 146105 A & NO 320588 B1 & CN 1156471 C	1-24, 30-34
A	WO 2002/79204 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2002.10.10, & AU 2002244935 A1 & JP 2002-577828 A	1-24, 30-34
P A	WO 2006/032273 A1 (H. Lundbeck A/S) 2006.03.30, (ファミリーなし)	1-24, 30-34

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 5 - 2 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 2 5 - 2 9 は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT 規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。