

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502062

(P2012-502062A)

(43) 公表日 平成24年1月26日 (2012.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/20 (2006.01)	C O 7 D 277/44	4 C O 3 3
C O 7 D 277/44 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C O 6 3
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 106 頁) 最終頁に続く		

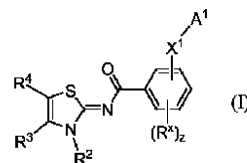
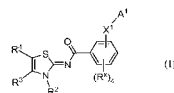
(21) 出願番号	特願2011-526260 (P2011-526260)	(71) 出願人	391008788 アボット・ラボラトリーズ ABBOTT LABORATORIES アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット パーク アボット パーク ロード 10 0
(86) (22) 出願日	平成21年9月8日 (2009.9.8)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成23年4月20日 (2011.4.20)	(72) 発明者	キヤロル, ウィリアム・エイ アメリカ合衆国、イリノイ・60201、 エバンストン、リッジウェイ・アベニュー ・2325
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/056179		
(87) 国際公開番号	W02010/028338		
(87) 国際公開日	平成22年3月11日 (2010.3.11)		
(31) 優先権主張番号	61/095,000		
(32) 優先日	平成20年9月8日 (2008.9.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/224,205		
(32) 優先日	平成21年7月9日 (2009.7.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	12/554,445		
(32) 優先日	平成21年9月4日 (2009.9.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カンナビノイド受容体リガンドとしての新規化合物

(57) 【要約】

本願は、式 (I)



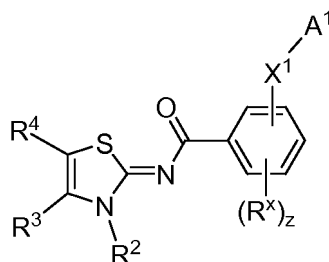
(X¹、A¹、R^x、R²、R³、R⁴およびzは明細書で定義の通りである。) のカンナビノイド受容体リガンドに関するものである。本願は、そのような化合物を含む組成物ならびにそのような化合物および組成物を用いる状態および障害の治療方法に関するものでもある。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) による化合物もしくは製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはそれらの組み合わせ

【化 1】



(I),

[式中、

X¹ は、O、S、S(O)、S(O)₂ または N(R^{b x}) であり；R^{b x} は水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、-C(O)O(アルキル)、単環式シクロアルキル、-(CR^{1 c}R^{1 d})_{q 3}- (単環式シクロアルキル) またはハロアルコキシアルキルであり；ならびに

A¹ は、-G^{1 a}-G^{1 b}、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}-G^{1 c}、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}-A²、-(CR^{1 g}R^{1 h})_{q 2}-A⁴、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)C(O)OR^d、-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)、-N(R^b)(R^c) または -N=C(R^p)(R^q) であり；または

X¹ と A¹ が一体となって N=N(R^{c x}) であり；R^{c x} は、アルキル、ハロアルキル、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、G^{1 d} または -(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d} であり；

R^p は、水素、アルキル、ハロアルキル、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、-C(O)OR^d、-C(O)R^d、G^{1 d} または -(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d} であり；

R^q は、水素、アルキル、ハロアルキル、-N(R^b)(R^c)、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、G^{1 d} または -(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d} であり；または

R^p および R^q が、それらが結合している炭素原子と一体となって、オキソ、アルキル、ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていても良い単環式 5、6、7 もしくは 8 員シクロアルキルまたは複素環を形成しており；

A² は、-C(O)R^a、-S(O)₂R^d、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(S)N(R^b)(R^c)、-S(O)₂N(R^b)(R^c)、-C(=NOR^f)R^a、-CN、-N(R^c)C(O)R^m、-N(R^c)C(O)OR^d、-N(R^c)S(O)₂R^d、-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂N(R^b)(R^c)、-L¹-G^{1 d}、-L¹-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d}、-L¹-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}-A³、-O-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 2}-O-アルキル、-OH または -O(ハロアルキル) であり；

A³ は、C(O)R^h、-S(O)₂R^e、-C(O)N(R^h)₂、-C(S)N(R^h)₂、-S(O)₂N(R^h)₂、-C(=NOR^h)R^h、-N(R^h)C(O)R^h、-N(R^h)C(O)OR^e、-N(R^h)S(O)₂R^e、-N(R^h)C(O)N(R^h)₂、-N(R^h)S(O)₂N(R^h)₂、-CN、-OR^j または -N(R^h)₂ であり；

A⁴ は、シクロアルキル、アルコキシまたは N(R^{1 m})₂ であり；

L¹ は、O または N(R^b) であり；

R^a および R^c は、各場合でそれぞれ独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-O-アルキル、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、G^{1 d} または -

$(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{G}^1 \text{d}$ であり；

R^{b} は、各場合でそれぞれ独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} -$ (シクロアルキル) またはハロアルコキシアルキルであり；

R^{d} は、各場合で、アルキル、ハロアルキル、 $-(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{O} -$ アルキル、 $-(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{A}^3$ 、 $\text{G}^1 \text{d}$ または $-(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{G}^1 \text{d}$ であり；

R^{j} は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、単環式シクロアルキルまたは $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} -$ (単環式シクロアルキル) であり；

R^{m} は、ハロアルキル、 $-(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{O} -$ アルキル、 $-(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{A}^3$ 、 $\text{G}^1 \text{d}$ または $-(\text{CR}^1 \text{a} \text{R}^1 \text{b})_{\text{q}3} - \text{G}^1 \text{d}$ であり；

$\text{R}^1 \text{b}$ は、各場合で、独立に水素、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{\text{h}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ であり；

$\text{R}^1 \text{g}$ は、各場合で、独立に水素、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{\text{h}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ であり；ただし、 $\text{R}^1 \text{g}$ のうちの少なくとも一つの場合がハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{\text{h}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ であり；

$\text{R}^1 \text{m}$ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、ホルミルまたはアルコキシアルキルであり；または2個の $\text{R}^1 \text{m}$ が、それらが結合している窒素原子と一体となって、アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびハロアルキルから選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていても良い複素環を形成しており；

$\text{G}^1 \text{a}$ および $\text{G}^1 \text{b}$ はそれぞれ独立に、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

$\text{G}^1 \text{c}$ は、シクロアルケニル、複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

$\text{G}^1 \text{a}$ によって表される環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、 $-\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{\text{e}})$ および $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；

A^4 のシクロアルキルならびに $\text{G}^1 \text{b}$ および $\text{G}^1 \text{c}$ によって表される環はそれぞれ、 $\text{G}^1 \text{d}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{G}^1 \text{d}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、 $-\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{\text{e}})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{C}(=\text{NOR}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{a}})$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{\text{e}})$ 、 $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{N}(\text{R}^{\text{f}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ および $-(\text{CR}^1 \text{c} \text{R}^1 \text{d})_{\text{q}3} - \text{CN}$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；

G^{1d} は、各場合で、独立に単環式複素環、単環式ヘテロアリール、フェニル、単環式シクロアルキルまたは単環式シクロアルケニルであり、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていても良く；

R^e および R^i は、各場合でそれぞれ独立に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、単環式シクロアルキルまたは $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}$ （単環式シクロアルキル）であり；

R^f は、各場合で、独立に水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OR^g$ 、単環式シクロアルキル、単環式複素環または $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}$ （単環式シクロアルキル）であり；

R^g および R^h は、各場合でそれぞれ独立に、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、単環式シクロアルキルまたは $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}$ （単環式シクロアルキル）であり；

R^b 、 R^{bx} 、 R^e 、 R^i 、 R^f 、 R^g 、 R^h および R^j の置換基または置換基の一部としてのシクロアルキル、単環式シクロアルキルおよび単環式複素環は、各場合でそれぞれ独立に、置換されていないか C_1-C_4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシおよび C_1-C_4 ハロアルキルからなる群から選択される1、2、3または4個の置換基で置換されており；

R^2 は、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-OH$ 、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O$ -アルキル、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q_3}-O$ -アルキルまたは $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_5}-G^2$ であり；

G^2 は、0もしくは1個の二重結合、環原子として1もしくは2個の酸素および0もしくは1個の窒素を含む4、5、6、7、8もしくは9員単環式複素環であり；前記複素環の2個の隣接しない原子が、2、3もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されていても良いか、1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されていても良く；または G^2 はフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；各環 G^2 は、ベンゾ、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される単環式環と縮合していても良く；ならびに各 G^2 は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4、5または6個の置換基で置換されており；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)O(R^h)$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-OR^h$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-N(R^h)_2$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-C(O)R^h$ または $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-C(O)O(R^h)$ であり；

R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、0、1もしくは2個の追加の二重結合、環原子としての0もしくは1個の酸素原子および0、1もしくは2個の窒素原子を含む4、5、6または7員単環式環を形成していても良く；前記単環式環の2個の隣接しない原子が2、3もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されていても良いか、1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されていても良く、前記単環式環は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；前記単環式環の同一炭素原子上の2個の置換基が、それらが結合している炭素原子と一体となって、3、4、5もしくは6員単環式シクロアルキル環を形成していても良く、前記単環式シクロアルキル環はアルキルおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4、5または6個の置換基で置換されていても良く；

G^3 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環またはヘテロアリールであり、それぞれ独立に、置換されていないか C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニ

10

20

30

40

50

ル、 C_2-C_4 アルキニル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^h$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^h$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2R^i$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^h$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ および $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ からなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

R^{1a} 、 R^{1h} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} および R^{3b} は、各場合でそれぞれ独立に、水素、ハロ、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^x は各場合で、独立に G^{1d} 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)O(R^e)$ 、 $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OR^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OC(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-C(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-C(O)OR^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)C(O)O(R^e)$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ または $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-CN$ であり；

q_1 は 1、2、3 または 4 であり；

q_2 および q_4 は、各場合でそれぞれ独立に、2、3、4 または 5 であり；

q_3 は 1、2 または 3 であり；

q_5 および q_6 は、各場合でそれぞれ独立に、1、2、3、4、5 または 6 であり；ならびに

z は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、

(i) X^1 が $N(R^{bx})$ であり、 R^{bx} が水素、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルであり；ならびに R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-OH$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルである場合、 A^1 は $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-OH$ 以外であり；

(ii) X^1 が O であり；ならびに G^{1b} および G^{1c} が複素環である場合、 G^{1b} および G^{1c} はそれぞれ環炭素原子を介して親部分に連結されており；ならびに

(iii) X^1 が $S(O)_2$ であり、ならびに R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-OH$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルである場合、 A^1 は $N(H)_2$ 、 N (アルキル) (H) および N (アルキル)₂ 以外である。】。

【請求項 2】

R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-OR^h$ または $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-N(R^h)_2$ である

請求項 1 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 3】

X^1 が O または $N(R^{bx})$ であり；ならびに

A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-G^{1c}$ である

請求項 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 4】

10

20

30

40

50

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -アルキルであり；ならびに

G^2 が、0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

請求項 3 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

10

【請求項 5】

X^1 が O または $N(R^b)_x$ であり；ならびに

A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ である

請求項 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 6】

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -アルキルであり；ならびに

G^2 が 0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

20

請求項 5 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 7】

X^1 が O または $N(R^b)_x$ であり；ならびに

A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-OH$ である

請求項 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

30

【請求項 8】

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -アルキルであり；ならびに

G^2 が 0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

40

請求項 7 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 9】

X^1 が O または $N(R^b)_x$ であり；ならびに

A^1 が $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=C(R^p)(R^q)$ である

請求項 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 10】

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -アルキル

50

ルであり；ならびに

G^2 が 0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

請求項 9 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 11】

X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり；ならびに

A^1 が $-N(R^b)(R^c)$ である

請求項 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 12】

R^2 が $-(CR^{2\ a}R^{2\ b})_{q\ 5}-G^2$ または $-(CR^{2\ a}R^{2\ b})_{q\ 4}-O-$ アルキルであり；ならびに

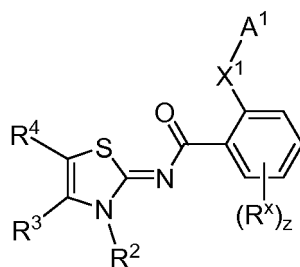
G^2 が、0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

請求項 11 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 13】

下記式 (II) を有する請求項 1 に記載の化合物

【化 2】



(II)

または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 14】

X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ である

請求項 13 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 15】

X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり；

R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})-N(R^h)_2$ であり；ならびに

A^1 が $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-G^{1\ c}$ 、 $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-A^2$ 、 $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=$

$C(R^P)(R^Q)$ である

請求項 13 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 16】

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルであり；ならびに

G^2 が 0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

10

請求項 15 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 17】

X^1 が O または $N(R^{bx})$ であり；

R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3a}R^{3b})-OR^h$ または $-(CR^{3a}R^{3b})-N(R^h)_2$ であり；ならびに

A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-OH$ である

20

請求項 13 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 18】

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルであり；ならびに

G^2 が 0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

30

請求項 17 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 19】

X^1 が O または $N(R^{bx})$ であり；

R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3a}R^{3b})-OR^h$ または $-(CR^{3a}R^{3b})-N(R^h)_2$ であり；ならびに

A^1 が $-N(R^b)(R^c)$ である

請求項 13 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

40

【請求項 20】

R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルであり；ならびに

G^2 が 0 もしくは 1 個の二重結合、環原子としての 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環であり；または G^2 がフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；ならびに各 G^2 が独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されている

50

請求項 19 に記載の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせ。

【請求項 21】

2-[(2R)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

2-[(2S)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3R)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピペリジン-4-

10

20

30

40

50

2- { [(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル] オキシ } -N- [(2Z)-

50

－5－tert－ブチル－3－〔（2S）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2S）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－〔（1，4－ジメチルピペラジン－2－イル）メトキシ〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－〔2－〔メチル（フェニル）アミノ〕エトキシ〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

2－（ベンジルオキシ）－N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－（1，3－オキサゾール－5－イルメトキシ）－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－（1，3－チアゾール－2－イルメトキシ）－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

2－（2－tert－ブチルヒドラジノ）－N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

2－〔2－（〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕アミノ〕カルボニル〕－4－（トリフルオロメチル）フェニル〕ヒドラジンカルボン酸tert－ブチル；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－（2－メトキシエチル）－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－（ピラジン－2－イルメトキシ）－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－（2－メトキシエチル）－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－〔〔（2S）－1－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル〕メトキシ〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－〔（2S）－ピロリジン－2－イルメトキシ〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－〔〔（2S）－1－エチルピロリジン－2－イル〕メトキシ〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－2－〔〔（2S）－1－イソプロピルピロリジン－2－イル〕メトキシ〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

2－〔〔（2S）－1－アセチルピロリジン－2－イル〕メトキシ〕－N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－イルメチル〕－1，3－チアゾール－2（3H）－イリデン〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

N－〔（2Z）－5－tert－ブチル－3－〔（2R）－テトラヒドロフラン－2－

10

20

30

40

50

イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(2R) - (1-メチル-1-オキシドピロリジン-2-イル) メトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 3 - (2-メトキシエチル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S, 4R) - 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - ([(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル} アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - (1H-ピラゾール-5-イルメトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 4-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - {2 - [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5-シアノ-2 - { [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} ベンズアミド;

N - [(2Z) - 4, 5-ジメチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - ([(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-4-メチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - ([(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(3S) - モルホリン-3-イルメトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - (2 - [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) イミノ] プロピル} オキシ) - 5 - (トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- ({ (2 R) - 3-ヒドロキシ-2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] プロピル} オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2- [(tert-ブチルアミノ) オキシ] -N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- [(2 S) - モルホリン-2-イルメトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- [(1-メチル-1 H-イミダゾール-5-イル) メトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- [(1-メチル-1 H-イミダゾール-4-イル) メトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2- { [(2 R) - 2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル] オキシ} -N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- { [(2 Z) - 2- (ヒドロキシイミノ) -3, 3-ジメチルブチル] オキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- { [(2 E) - 2- (ヒドロキシイミノ) -3, 3-ジメチルブチル] オキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- (3, 3-ジメチル-2-オキソブトキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- { [2- (ヒドロキシイミノ) プロピル] オキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- [2-メチル-2- (1 H-ピロール-1-イル) プロボキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2- [(アセチルアミノ) オキシ] -N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2- [(tert-ブチルアミノ) オキシ] -N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- (2-メトキシエチル) -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3 H) -イリデン] -2- ({ (2 S) - 1- [2- (ヒドロキシイミノ) プロピル] ピロリジン-2-イル} メトキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2 Z) - 5-tert-ブチル-3- [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-

10

20

30

40

50

イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(ジエチルアミノ) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(イソプロピルアミノ) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ({ [2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチリデン] アミノ} オキシ) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - {[(2R) - 2-ヒドロキシプロピル] オキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2 - {[2 - (tert-ブトキシイミノ) プロピル] オキシ} - N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - (テトラヒドロフラン-2 - イルメチル) - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(シクロペンチリデンアミノ) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド; および

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - ({ [1-メチル-2-オキソプロピリデン] アミノ} オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 からなる群から選択される請求項1に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項22】

製薬上許容される担体と組み合わせて、治療上有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項23】

哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を投与する段階を含む、処置を必要とする哺乳動物での疼痛の治療方法。

【請求項24】

哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を投与する段階を含む、処置を必要とする哺乳動物での炎症性疾患、免疫障害、神経障害、免疫系の癌、呼吸器障害、肥満、糖尿病、心血管疾患の治療方法。

【請求項25】

哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を投与する段階を含む、処置を必要とする哺乳動物で神経保護を提供する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(技術分野および背景)

本明細書においては、カンナビノイド受容体リガンドである化合物、そのような化合物を含む組成物、ならびにそのような化合物および組成物を用いる状態および障害の方法が開示される。

【背景技術】

【0002】

マリファナの主要な精神活性成分である(一) - Δ^9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) は、2種類のカンナビノイド (CB) 受容体サブタイプであるCB₁ およ

10

20

30

40

50

び CB_2 とのそのの相互作用を介して、非常に広い範囲の効果を示す。 CB_1 受容体は、中枢神経系で非常に強く発現され、心血管系および消化管系の各種組織における末梢ではそれより発現程度が低い。対照的に、 CB_2 受容体は、複数のリンパ臓器ならびに脾臓、胸腺、扁桃腺、骨髄、膵臓および肥満細胞などの免疫系の細胞において最も豊富に発現される。

【0003】

Δ^9 -THC および他の非選択的 CB 作働薬によって引き起こされる向精神的作用には、 CB_1 受容体が介在している。陶酔感、鎮静、低体温、強直症および不安などのこれらの CB_1 受容体が介在する効果が、非選択的 CB 作働薬の開発および臨床用途を制限してきた。最近の研究で、 CB_2 調節剤が CB_1 受容体活性化に関連する副作用を起こすことなく、侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛の前臨床モデルで鎮痛性であることが明らかになった。従って、 CB_2 受容体を選択的に標的とする化合物は、新規な鎮痛剤の開発における魅力的なアプローチである。

10

【0004】

疼痛は、疾患の最も一般的な症状であり、患者が医師に表す最も高頻度の愁訴である。疼痛は一般に、期間（急性と慢性）、強度（軽度、中等度および重度）および種類（侵害受容性と神経障害性）によって分けられる。

【0005】

侵害受容性疼痛は最も知られた種類の疼痛であり、損傷部位で侵害受容器によって検出される組織損傷によって引き起こされる。その損傷後、その部位が継続的な疼痛および圧痛の発生源となる。この疼痛および圧痛は「急性」侵害受容性疼痛と考えられる。この疼痛および圧痛は、治癒が進行するに連れて徐々に軽減し、治癒が完了すると消失する。急性侵害受容性疼痛の例には、外科手術（術後疼痛）および骨折などがある。永久的な神経損傷がなくとも、疼痛が6ヶ月を越えると、一部の状態から「慢性」侵害受容性疼痛が生じる。慢性侵害受容性疼痛の例には、骨関節炎、関節リウマチおよび筋骨格状態（例：腰痛）、癌疼痛などがある。

20

【0006】

神経障害性疼痛は、国際疼痛学会が「神経系における原発病変または機能不全によって開始または発生する疼痛」と定義している。神経障害性疼痛は侵害受容刺激に関連していないが、最終的に脳によって疼痛として知覚される神経インパルスの通過は侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の両方で同じである。神経障害性疼痛という用語は、多様な病因の広い範囲の疼痛症状を包含している。神経障害の性質の最も一般に診断される疼痛の3つの種類は、糖尿病性神経症、癌性神経症および HIV 疼痛である。さらに、神経障害性疼痛は、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、外傷性神経痛、線維筋痛、幻肢などの非常に広範囲の他の障害ならびに起源が曖昧であるか不明である多くの他の障害などの患者で診断される。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

疼痛病因の範囲の管理が公衆衛生上の主要な問題として残っており、患者と臨床関係者の両方が有効に疼痛を管理する改善された戦略を模索している。現在利用可能な療法および薬剤で、全ての種類の侵害受容性および神経障害性疼痛状態を効果的に治療するものはない。本発明の化合物は、侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛などの疼痛を治療する上で有用な新規な CB_2 受容体調節剤である。

40

【0008】

免疫細胞の表面上の CB_2 受容体の位置は、免疫調節および炎症でのこれら受容体の役割を示唆している。最近の研究で、 CB_2 受容体リガンドが免疫調節性および抗炎症性を有することが明らかになっている。従って、 CB_2 受容体と選択的に相互作用する化合物は、免疫障害および炎症障害の治療におけるユニークな薬物療法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

50

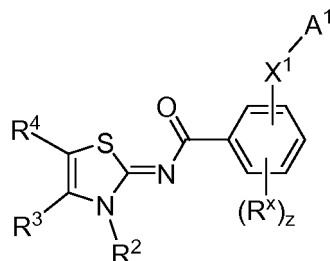
【0009】

(要旨)

本明細書においては、下記式 (I) の化合物または製薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせが開示される。

【0010】

【化1】



(I),

式中、

X¹ は、O、S、S(O)、S(O)₂ または N(R^{b x}) であり；R^{b x} は水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、-C(O)O(アルキル)、単環式シクロアルキル、-(CR^{1 c}R^{1 d})_{q 3}- (単環式シクロアルキル) またはハロアルコシアルキルであり；

10

20

A¹ は、-G^{1 a}-G^{1 b}、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}-G^{1 c}、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}-A²、-(CR^{1 g}R^{1 h})_{q 2}-A⁴、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)C(O)OR^d、-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)、-N(R^b)(R^c) または -N=C(R^p)(R^q) であり；または

X¹ と A¹ が一体となって N=N(R^{c x}) であり；R^{c x} は、アルキル、ハロアルキル、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、G^{1 d} または -(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d} であり；

R^p は、水素、アルキル、ハロアルキル、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、-C(O)OR^d、-C(O)R^d、G^{1 d} または -(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d} であり；

30

R^q は、水素、アルキル、ハロアルキル、-N(R^b)(R^c)、-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-A³、G^{1 d} または -(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d} であり；または

R^p および R^q が、それらが結合している炭素原子と一体となって、オキソ、アルキル、ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていても良い単環式 5、6、7 もしくは 8 員シクロアルキルまたは複素環を形成しており；

A² は、-C(O)R^a、-S(O)₂R^d、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(S)N(R^b)(R^c)、-S(O)₂N(R^b)(R^c)、-C(=NOR^f)R^a、-CN、-N(R^c)C(O)R^m、-N(R^c)C(O)OR^d、-N(R^c)S(O)₂R^d、-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂N(R^b)(R^c)、-L¹-G^{1 d}、-L¹-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 3}-G^{1 d}、-L¹-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}-A³、-O-(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 2}-O-アルキル、-OH または -O(ハロアルキル) であり；

40

A³ は、C(O)R^h、-S(O)₂R^e、-C(O)N(R^h)₂、-C(S)N(R^h)₂、-S(O)₂N(R^h)₂、-C(=NOR^h)R^h、-N(R^h)C(O)R^h、-N(R^h)C(O)OR^e、-N(R^h)S(O)₂R^e、-N(R^h)C(O)N(R^h)₂、-N(R^h)S(O)₂N(R^h)₂、-CN、-OR^j または -N(R^h)₂ であり；

A⁴ は、シクロアルキル、アルコシまたは N(R^{1 m})₂ であり；

L¹ は、O または N(R^b) であり；

R^a および R^c は、各場合でそれぞれ独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、-(C

50

$R^{1a}R^{1b})_{q3}-O-$ アルキル、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ 、 G^{1d} または $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ であり；

R^b は、各場合でそれぞれ独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-(シクロアルキル)$ またはハロアルコキシアルキルであり；

R^d は、各場合で、アルキル、ハロアルキル、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-O-$ アルキル、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ 、 G^{1d} または $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ であり；

R^j は、水素、 C_1-C_4 ハロアルキル、単環式シクロアルキルまたは $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-(単環式シクロアルキル)$ であり；

R^m は、ハロアルキル、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-O-$ アルキル、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ 、 G^{1d} または $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ であり；

R^{1b} は、各場合で、独立に水素、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-OR^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^h$ 、 $-N(R^h)C(O)OR^e$ または $-N(R^h)S(O)_2R^e$ であり；

R^{1g} は、各場合で、独立に水素、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-OR^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^h$ 、 $-N(R^h)C(O)OR^e$ または $-N(R^h)S(O)_2R^e$ であり；ただし、 R^{1g} のうちの少なくとも一つの場合がハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-OR^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^h$ 、 $-N(R^h)C(O)OR^e$ または $-N(R^h)S(O)_2R^e$ であり；

R^{1m} は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、ホルミルまたはアルコキシアルキルであり；または2個の R^{1m} が、それらが結合している窒素原子と一体となって、アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびハロアルキルから選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていても良い複素環を形成しており；

G^{1a} および G^{1b} はそれぞれ独立に、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリアルまたはヘテロアリアルであり；

G^{1c} は、シクロアルケニル、複素環、アリアルまたはヘテロアリアルであり；

G^{1a} によって表される環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^f$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)O(R^e)$ および $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；

A^4 のシクロアルキルならびに G^{1b} および G^{1c} によって表される環はそれぞれ、 G^{1d} 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-G^{1d}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^f$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)O(R^e)$ 、 $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(=NOR^f)(R^a)$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OR^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OC(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)OR^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)C(O)O(R^e)$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ および $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-CN$ からなる群から独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良

10

20

30

40

50

く；

G^{1d} は、各場合で、独立に単環式複素環、単環式ヘテロアリール、フェニル、単環式シクロアルキルまたは単環式シクロアルケニルであり、それらは $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていても良く；

R^e および R^i は、各場合でそれぞれ独立に、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、単環式シクロアルキルまたは $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-($ 単環式シクロアルキル) であり；

R^f は、各場合で、独立に水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OR^g$ 、単環式シクロアルキル、単環式複素環または $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-($ 単環式シクロアルキル) であり；

R^g および R^h は、各場合でそれぞれ独立に、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、単環式シクロアルキルまたは $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-($ 単環式シクロアルキル) であり；

R^b 、 R^{bx} 、 R^e 、 R^i 、 R^f 、 R^g 、 R^h および R^j の置換基または置換基の一部としてのシクロアルキル、単環式シクロアルキルおよび単環式複素環は、各場合でそれぞれ独立に、置換されていないか C_1-C_4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシおよび C_1-C_4 ハロアルキルからなる群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されており；

R^2 は、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-OH$ 、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキル、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q_3}-O-$ アルキルまたは $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_5}-G^2$ であり；

G^2 は、0 もしくは 1 個の二重結合、環原子として 1 もしくは 2 個の酸素および 0 もしくは 1 個の窒素を含む 4、5、6、7、8 もしくは 9 員単環式複素環であり；前記複素環の 2 個の隣接しない原子が、2、3 もしくは 4 個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されていても良いか、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されていても良く；または G^2 はフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；各環 G^2 は、ベンゾ、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される単環式環と縮合していても良く；各 G^2 は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されており；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)O(R^h)$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-OR^h$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-N(R^h)_2$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-C(O)R^h$ または $-(CR^{3a}R^{3b})_{q_6}-C(O)O(R^h)$ であり；

R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、0、1 もしくは 2 個の追加の二重結合、環原子としての 0 もしくは 1 個の酸素原子および 0、1 もしくは 2 個の窒素原子を含む 4、5、6 または 7 員単環式環を形成していても良く；前記単環式環の 2 個の隣接しない原子が 2、3 もしくは 4 個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されていても良いか、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されていても良く、前記単環式環は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されており；前記単環式環の同一炭素原子上の 2 個の置換基が、それらが結合している炭素原子と一体となって、3、4、5 もしくは 6 員単環式シクロアルキル環を形成していても良く、前記単環式シクロアルキル環はアルキルおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 または 6 個の置換基で置換されていても良く；

G^3 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環またはヘテロアリール

であり、それぞれ独立に、置換されていないか $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、ハロ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^h$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^h$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2R^i$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^h$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ および $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ からなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

R^{1a} 、 R^{1h} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} および R^{3b} は、各場合でそれぞれ独立に、水素、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり；

R^x は各場合で、独立に G^{1d} 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)O(R^e)$ 、 $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OR^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OC(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-OC(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-S(O)_2N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-C(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-C(O)OR^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)_2$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)C(O)O(R^e)$ 、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ または $-(CR^{1c}R^{1d})_{q_3}-CN$ であり；

q_1 は 1、2、3 または 4 であり；

q_2 および q_4 は、各場合でそれぞれ独立に、2、3、4 または 5 であり；

q_3 は 1、2 または 3 であり；

q_5 および q_6 は、各場合でそれぞれ独立に、1、2、3、4、5 または 6 であり；

z は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、

(i) X^1 が $N(R^{bx})$ であり、 R^{bx} が水素、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルであり； R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-OH$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルである場合、 A^1 は $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-OH$ 以外であり；

(ii) X^1 が O であり； G^{1b} および G^{1c} が複素環である場合、 G^{1b} および G^{1c} はそれぞれ環炭素原子を介して親部分に連結されており；

(iii) X^1 が $S(O)_2$ であり、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-OH$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q_4}-O-$ アルキルである場合、 A^1 は $N(H)_2$ 、 N (アルキル)(H) および N (アルキル) $_2$ 以外である。

【0011】

別の態様は、1 以上の製薬上許容される担体と組み合わせて治療上有効量の本明細書に記載の 1 以上の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物に関する。そのような組成物は、本明細書に記載の方法に従って、代表的にはカンナビノイド (CB) 受容体サブタイプ CB₂ に関連する状態および障害の治療または予防のための治療措置の一環として投与することができる。より詳細には、前記方法は、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、骨関節炎性疼痛、炎症性疼痛、癌疼痛、腰痛、眼痛および術後疼痛など（これらに限定されるものではない）の疼痛；炎症性疾患、免疫障害、神経障害、免疫系の癌、呼吸器障害、肥満、糖尿病、心血管疾患に関連する状態の治療または神経保護の提供に有用である。

【0012】

さらに、本明細書においては、単独でまたは 1 以上の製薬上許容される担体との組み合

10

20

30

40

50

わせで、上記の疾患状態の治療のための、特に神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、骨関節炎性疼痛、炎症性疼痛、癌疼痛、腰痛、眼痛および術後疼痛またはそれらの組み合わせ（これらに限定されるものではない）などの疼痛の治療のための医薬製造における本発明の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。本明細書においてはさらに、その化合物、その化合物を含む組成物ならびに前記化合物もしくは組成物を投与することによる状態および障害の治療もしくは予防方法について説明する。

【0013】

これらおよび他の本発明の目的について、下記のパラグラフで説明する。これらの目的は、本発明の範囲を狭めるものと考えるべきではない。

【発明を実施するための形態】

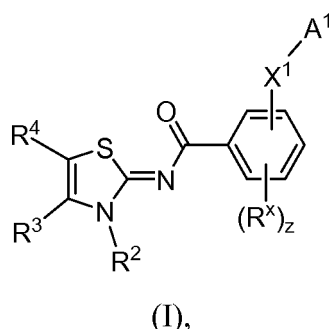
【0014】

（詳細な記述）

下記式（I）の化合物。

【0015】

【化2】



式中、 X^1 、 A^1 、 R^x 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および z は、「要旨」で上記にて、そして「詳細な記述」で下記にて定義の通りである。そのような化合物を含む組成物ならびにそのような化合物および組成物を用いた状態および障害の治療方法も開示される。

【0016】

各種実施形態において、本明細書に記載の化合物は、記載の置換基もしくは化合物または本明細書におけるいずれか他の式において複数個存在する可変要素を含む可能性がある。各場合での可変要素の定義は、別の場合でのその定義から独立している。さらに可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物となる場合にのみ許容される。安定な化合物とは、反応混合物から単離可能な化合物である。

【0017】

a. 定義

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、逆の内容が記載されていない限りは、下記の用語は、この示した意味を有する。

【0018】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、2から10個の炭素を含み、少なくとも1個の炭素－炭素二重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素鎖を意味する。「 C_2-C_4 アルケニル」という用語は、2から4個の炭素を含むアルケニル基を意味する。アルケニルの代表例には、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニルおよび3-デセニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

「アルケニレン」という用語は、2から4個の炭素原子の直鎖もしくは分岐の炭化水素から誘導される2価の基を意味し、少なくとも1個の炭素－炭素二重結合を含む。アルケニレンの代表例には、 $-CH=CH-$ および $-CH_2CH=CH-$ などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

本明細書で用いられる「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合している本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシなどがあるが、それらに限定されるものではない。

【0021】

本明細書で用いられる「アルコシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルコキシ基を意味する。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0022】

本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、1から10個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐の飽和炭化水素鎖を意味する。「C₁-C₄アルキル」という用語は、1から4個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素を意味する。アルキルの代表例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0023】

「アルキルカルボニル」という用語は、C(=O)基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表例には、アセチル、1-オキソプロピル、2,2-ジメチル-1-オキソプロピル、1-オキソブチルおよび1-オキソペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0024】

「アルキレン」という用語は、直鎖もしくは分岐の1から10個の炭素原子の炭化水素から誘導される二価の基を意味する。アルキレンの代表例には、-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-および-CH₂CH(CH₃)CH₂-などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0025】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子を含み、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素基を意味する。「C₂-C₄アルキニル」という用語は、2から4個の炭素原子のアルキニル基を意味する。アルキニルの代表例には、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよび1-ブチニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0026】

本明細書で用いられる「アリール」という用語は、フェニルまたは二環式アリールを意味する。二環式アリールはナフチル、または単環式シクロアルキルに縮合したフェニル、または単環式シクロアルケニルに縮合したフェニルである。アリールの代表例には、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよびテトラヒドロナフタレニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。その二環式アリールは、その二環式環系内に含まれるいずれかの炭素原子を介して親分子部分に結合している。アリール基は、置換されていないか置換されていることができる。

40

【0027】

本明細書で使用される「シクロアルキル」または「シクロアルカン」という用語は、単環式、二環式または三環式シクロアルキルを意味する。単環式シクロアルキルは、3から8個の炭素原子、0個のヘテロ原子および0個の二重結合を含む炭素環環系である。単環式環系の例には、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

50

クロヘプチルおよびシクロオクチルなどがある。二環式シクロアルキルの例としては、単環式シクロアルキル環に縮合した単環式シクロアルキル環または単環式環の2個の隣接しない炭素原子が1、2、3もしくは4個の炭素原子を含むアルキレン架橋によって連結されている架橋単環式環系がある。二環式環系の代表例には、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビシクロ[3. 2. 2]ノナン、ビシクロ[3. 3. 1]ノナンおよびビシクロ[4. 2. 1]ノナンなどがあるが、これらに限定されるものではない。三環式シクロアルキルの例としては、単環式シクロアルキルに縮合した二環式シクロアルキルまたは環系の2個の隣接しない炭素原子が1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されている二環式シクロアルキルがある。三環式環系の代表例には、トリシクロ[3. 3. 1. 0^{3, 7}]ノナン（オクタヒドロ-2, 5-メタノペントレンまたはノルアダマンタン）およびトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン（アダマンタン）などがあるが、これらに限定されるものではない。単環式、二環式および三環式シクロアルキルは、置換されていなくても置換されていても良く、環系内に含まれるいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に結合している。

10

【0028】

本明細書で用いられる「シクロアルケニル」または「シクロアルケン」という用語は、単環式または二環式炭化水素環系を意味する。単環式シクロアルケニルは、4、5、6、7もしくは8個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する。4員の環系は1個の二重結合を有し、5員もしくは6員の環系は1個もしくは2個の二重結合を有し、7員もしくは8員の環系は1、2もしくは3個の二重結合を有する。単環式シクロアルケニル基の代表例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルキル基に縮合した単環式シクロアルケニルまたは単環式シクロアルケニル基に縮合した単環式シクロアルケニルである。単環式または二環式シクロアルケニル環は、それぞれ1、2もしくは3個の炭素原子からなり、それぞれ環系の2個の隣接しない炭素原子を連結している1個もしくは2個のアルキレン架橋を含むことができる。二環式シクロアルケニル基の代表例には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3aH-インデン、オクタヒドロナフタレニルおよび1, 6-ジヒドロペントレンなどがあるが、これらに限定されるものではない。単環式および二環式シクロアルケニルは、環系内に含まれるいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に結合していることができ、置換されていなくても置換されていても良い。

20

30

【0029】

本明細書で用いられる「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、Cl、Br、IまたはFを意味する。

【0030】

本明細書で用いられる「ハロアルキル」という用語は、1、2、3、4、5もしくは6個の水素原子がハロゲンによって置き換わっている本明細書で定義のアルキル基を意味する。「C₁-C₄ハロアルキル」という用語は、1から4個の炭素原子のハロアルキル基を意味する。ハロアルキルの代表例には、クロロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロ-3-フルオロペンチルおよび3, 3, 3-トリフルオロプロピルなどのトリフルオロプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0031】

本明細書で用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、1、2、3、4、5もしくは6個の水素原子がハロゲンによって置き換わっている本明細書で定義のアルコキシ基を意味する。ハロアルキルの代表例には、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシおよびジフルオロメトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0032】

50

本明細書で用いられる「ハロアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親部分に結合した本明細書で定義のハロアルコキシ基を意味する。

【0033】

本明細書で用いられる「複素環」または「複素環式」という用語は、単環式複素環、二環式複素環または三環式複素環を意味する。単環式複素環は、独立にO、NおよびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3、4、5、6、7もしくは8員の環である。3もしくは4員環は、0もしくは1個の二重結合ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含む。5員環は、0もしくは1個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含む。6員環は、0、1もしくは2個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含む。7員および8員環は、0、1、2もしくは3個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含む。単環式複素環の代表例には、アゼチジニル（例：アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル）、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル（例：モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イルなど）、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル（ピペラジン-2-イルなど）、ピペリジニル（例：ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イルなど）、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル（例：ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イルなど）、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル（例：テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルなど）、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニルおよびトリチアニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式複素環は、フェニル基に縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式複素環、または単環式複素環に縮合した単環式複素環、または環の2個の隣接しない原子が1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋、または2、3もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている架橋単環式複素環系である。二環式複素環の代表例には、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル（2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イルなど）および2, 3-ジヒドロ-1H-インドリルなどがあるが、これらに限定されるものではない。三環式複素環の例としては、フェニル基に縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式複素環、または単環式複素環に縮合した二環式複素環、または二環式環の2個の隣接しない原子が1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋、または2、3もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている二環式複素環がある。三環式複素環の例には、オクタヒドロ-2, 5-エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ-2H-2, 5-メタノシクロペンタ[b]フラン、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-メタノシクロペンタ[c]フラン、アザアダマンタン（1-アザトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン）およびオキサアダマンタン（2-オキサトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン）などがあるが、これらに限定されるものではない。単環式、二環式および三環式複素環は置換されていなくても良く、置換されていても良い。単環式、二環式および三環式複素環は、X¹がOの場合に可変要素G^{1b}およびG^{1c}によって表されるものを除き、環内に含まれるいずれかの炭素原子もしくはいずれかの窒素原子を介して親分子部分に結合している。X¹がOである場合、G^{1b}およびG^{1c}によって表される各複素環は、環の置換可能な炭素原子のみを介して親部分に結合している。複素環中の窒素および硫黄ヘテロ原子は、酸化されていても良く（例：1, 1-ジオキシドテトラヒドロチエニル、オキシド

10

20

30

40

50

ピロリジン-2-イル)、窒素原子は四級化していても良い。

【0034】

本明細書で用いられる「ヘテロアリール」という用語は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールを意味する。単環式ヘテロアリールは、5員もしくは6員環である。5員環は、2個の二重結合を含む。5員環は、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子；または1、2、3もしくは4個の窒素原子および適宜に1個の酸素もしくは硫黄原子を含むことができる。6員環は、3個の二重結合および1、2、3もしくは4個の窒素原子を含む。単環式ヘテロアリールの代表例には、フラニル、イミダゾリル（例：1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イルなど）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1,3-オキサゾリル（例：1,3-オキサゾール-5-イルなど）、ピリジニル（例：ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルなど）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル（例：ピラジン-2-イルなど）、ピラゾリル（例：ピラゾール-5-イルなど）、ピロリル（例：ピロール-1-イルなど）、テトラゾリル、チアジアゾリル、1,3-チアゾリル（例：1,3-チアゾール-2-イルなど）、チエニル、トリアゾリルおよびトリアジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式ヘテロアリールは、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式複素環に縮合した単環式ヘテロアリールからなる。二環式ヘテロアリール基の代表例には、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、キノリニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イルなどがあるが、これらに限定されるものではない。単環式および二環式ヘテロアリール基は、置換されていても置換されていなくても良く、環系内に含まれるいずれかの炭素原子またはいずれかの窒素原子を介して親分子部分に連結されている。ヘテロアリール環の窒素ヘテロ原子は酸化されていても良く（例：オキシドピリジニル）、本発明の範囲に包含されることが想到される。

【0035】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄原子を意味する。

【0036】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を意味する。

【0037】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、=O基を意味する。

【0038】

b. 化合物

式(I)の化合物は上記で説明したものである。

【0039】

式(I)の化合物における可変の基の特定の具体例は下記の通りである。そのような具体例は、前記または後述で定義の他の具体例、定義、特許請求の範囲または実施形態のいずれかとともに適宜に用いることができる。

【0040】

R^3 および R^4 は、式(I)の化合物について記載の具体的形態を有する。

【0041】

ある種の実施形態は、 R^3 および R^4 が同一であるか異なっており、それぞれ独立に G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-CN、ハロ、-OR^h、ハロアルキル、-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h または -(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)₂ であり、 G^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^h および q_6 が「要旨」および本明細書の実施形態に記

載の通りである式 (I) の化合物を提供する。例えば、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^h はそれぞれ独立に、水素または C_1-C_4 アルキルである。 q_6 は例えば 1 である。ある種の実施形態において、 G^3 は「要旨」に記載のように置換されていても良い単環式シクロアルキルである。式 (I) の化合物の例には、 R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、水素またはアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルなど（これらに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキル）であるものなどがある。ある種の実施形態において、 R^3 は水素またはアルキル（例：メチルなど（これに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキル）であり、 R^4 はアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルなど（これらに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキル）である。ある種の実施形態において、 R^3 は水素であり、 R^4 はメチル、*tert*-ブチルまたはイソプロピルである。

10

【0042】

ある種の実施形態において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、0 もしくは 1 個の追加の二重結合および環原子としての 0 もしくは 1 個の酸素原子を含む 4、5、6 もしくは 7 員単環式環を形成しており；前記単環式環の 2 個の隣接しない原子は、2、3 もしくは 4 個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されていても良いか、1、2、3 または 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されていても良く、前記単環式環は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-O$ （アルキル）およびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されており；前記単環式環の同一炭素原子上の 2 個の置換基は、それらが結合している炭素原子と一体となって、3、4、5 もしくは 6 員単環式シクロアルキル環を形成していても良く、その単環式シクロアルキル環はアルキルおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の置換基で置換されていても良く；または R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、2 個の追加の二重結合および環原子としての 1 もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員単環式環を形成していても良く、その単環式環は置換されていないか、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。

20

【0043】

X^1 は、「要旨」に記載の具体的形態を有する。例えば、ある種の実施形態は、 X^1 が O または N (R^{bx}) である化合物に関するものである。ある種の実施形態は、 X^1 が S であるものに関するものである。さらに別の実施形態は、 X^1 が O であるものに関するものである。ある種の化合物群において、 X^1 は N (R^{bx}) である。上記の化合物における R^{bx} は、「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。例えば、 R^{bx} は水素、アルキル（例：メチル）または $-C(O)O$ （アルキル）である。ある種の実施形態において、 R^{bx} は水素である。

30

【0044】

式 (I) の化合物について前述したように、 A^1 は $-G^{1a}-G^{1b}$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-G^{1c}$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-A^2$ 、 $-(CR^{1g}R^{1h})_{q_2}-A^4$ 、 $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=C(R^p)(R^q)$ である。例えば、 A^1 は $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-G^{1c}$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_1}-A^2$ 、 $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=C(R^p)(R^q)$ である。 G^{1a} 、 G^{1b} 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 q_1 、 G^{1c} 、 A^2 、 R^{1g} 、 R^{1h} 、 q_2 、 A^4 、 R^p 、 R^q 、 R^b 、 R^a 、 R^d および R^c は、「要旨」および本明細書において後述する実施形態に記載の通りである。

40

【0045】

ある種の実施形態は、 A^1 が $-G^{1a}-G^{1b}$ であり、 G^{1a} および G^{1b} が「要旨」および本明細書に記載の実施形態に記載の通りである化合物に関するものである。例えば、 G^{1a} が単環式シクロアルキルであって、 G^{1b} が単環式複素環または単環式ヘテロア

50

ルールであり；または G^{1a} が単環式複素環または単環式ヘテロアリールであって、 G^{1b} が単環式シクロアルキル、単環式複素環または単環式ヘテロアリールであり； G^{1a} および G^{1b} によって表される各環が独立に置換されていないか「要旨」および本明細書に記載の実施形態に記載のように置換されている。

【0046】

本発明の他の実施形態は、 A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ であり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 $q1$ および G^{1c} が「要旨」および本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式 (I) の化合物を提供する。例えば、 R^{1a} および R^{1b} は水素またはアルキル（例：メチルなど（これに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキル）であり、 $q1$ は例えば 1 または 2 である。 G^{1c} は例えば、フェニル、単環式複素環（例えば、アゼチジン-2-イルおよびアゼチジン-3-イルなど（これらに限定されるものではない）のアゼチジニル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イルなど（これらに限定されるものではない）のピロリジニル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イルおよびピペリジン-4-イルなど（これらに限定されるものではない）のピペリジニル、テトラヒドロフラン-2-イルなど（これに限定されるものではない）のテトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルなど（これに限定されるものではない）のテトラヒドロピラニル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イルなど（これらに限定されるものではない）のモルホリニル、ピペラジン-2-イルなど（これに限定されるものではない）のピペラジニル）または単環式ヘテロアリール（例えば、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イルなど（これらに限定されるものではない）のイミダゾリル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルなど（これらに限定されるものではない）のピリジニル、ピラジン-2-イルなど（これに限定されるものではない）のピラジニル、1,3-オキサゾール-5-イルなど（これに限定されるものではない）のオキサゾリル、1,3-チアゾール-2-イルなど（これに限定されるものではない）のチアゾリル）であり、 G^{1c} の例示の環はそれぞれ独立に、置換されていないまたは「要旨」および本明細書における実施形態に記載のように置換されている。ある種の実施形態において、 G^{1c} の適宜の置換基は、 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-G^{1d}$ （例えば、 $-CH_2$ -フェニル）、アルキル（例：メチル、エチル、イソプロピルなど（これらに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキル）、ハロ、ハロアルキル、オキソ、 $-S(O)_2R^6$ （ R^6 は例えば、メチルなど（これに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキルである。）、 $-C(O)R^f$ （ R^f は例えば、メチルなど（これに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキルである。）および $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(=NOR^f)$ （ R^a ）からなる群から選択され、 R^f 、 R^a 、 R^{1c} 、 R^{1d} および $q3$ は「要旨」および本明細書の実施形態で定義の通りである。例えば、ある種の実施形態では、 R^f 、 R^a 、 R^{1c} および R^{1d} はそれぞれ独立に、水素または C_1-C_4 アルキル（例：メチル）である。

【0047】

ある種の実施形態において、 A^1 は $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ であり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 $q1$ および A^2 は「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。 A^2 は例えば、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(=NOR^f)R^a$ 、OH、 $-L^1-G^{1d}$ または $-L^1-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^3$ である。ある種の実施形態において、 A^1 は $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-OH$ である。 R^f 、 R^a 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 A^3 および $q1$ は「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。 L^1 は例えば $N(R^b)$ であり、 R^b は水素またはアルキル（例：メチルなど（これに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキル）である。 G^{1d} は例えば、「要旨」に記載のように置換されていても良いフェニルである。 R^a は例えば、アルキル（例：メチル、エチル、tert-ブチルなど（これらに限定されるものではない）の C_1-C_4 アルキルなど）である。 R^f は例えば、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル（例： CF_3 ）または置換されていても良い単環式複素環（例：置換されていても良いテトラヒドロピラニル）である。 A^3 は例えば、 $-OR^j$ であり、 R^j は「要旨」および本明細書の実施形態に開示の通りである

。例えば、 R^j は水素である。 R^{1a} および R^{1b} は各場合で、例えば、独立に水素、アルキル（例： $C_1 - C_4$ アルキル）、 $N(R^h)_2$ または $-N(R^h)C(O)R^h$ である。 R^h は例えば、水素、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ ハロアルキル（例： CF_3 ）である。ある種の実施形態において、 R^{1a} および R^{1b} は各場合で、例えば、独立に水素またはアルキル（例： $C_1 - C_4$ アルキル）である。

【0048】

ある種の実施形態において、 A^1 は $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=C(R^p)(R^q)$ であり； R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^p および R^q は「要旨」および本明細書における下記の記述に記載の通りである。

【0049】

他の種類の化合物は、 A^1 が $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ または $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ であり； R^a 、 R^b 、 R^c および R^d が「要旨」および本明細書に開示の通りであるものに関するものである。 R^b および R^c は例えば、それぞれ独立に、水素または $C_1 - C_4$ アルキル（例：メチル、エチル、*tert*-ブチルなど）である。 R^d は例えば、アルキル（例：メチル、エチル、*tert*-ブチル）またはハロアルキルである。 R^a は例えば、 $C_1 - C_4$ アルキル（メチル、エチル、*tert*-ブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。）、ハロアルキルまたは G^{1d} であり； G^{1d} は「要旨」および本明細書に記載の通りである。 G^{1d} は例えば、置換されていても良いフェニルまたは置換されていても良い単環式ヘテロアリール（ピリジニルなどがあるが、これに限定されるものではない。）である。ある種の実施形態において、 R^a は、 $C_1 - C_4$ アルキル（メチル、エチル、*tert*-ブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。）である。

【0050】

ある種の実施形態において、 A^1 は $-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^b および R^c は「要旨」および本明細書に記載の通りである。例えば R^b は水素またはアルキル（例：イソプロピル、メチル、エチルなど（これらに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ アルキル）であり、 R^c はアルキル（例：*tert*-ブチル、イソプロピル、メチル、エチルなど（これらに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ アルキル）、 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3} - G^{1d}$ または G^{1d} であり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 $q3$ および G^{1d} は「要旨」および本明細書に記載の通りである。例えば、ある種の実施形態は、 G^{1d} がフェニルまたは単環式ヘテロアリール（ピリジニルなどがあるが、これに限定されるものではない。）であり、それらがそれぞれ「要旨」に記載のように置換されていても良いものに関するものである。 R^{1a} および R^{1b} は例えば、それぞれ独立に、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。ある種の実施形態において、 A^1 は $-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^b は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^c は $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0051】

ある種の実施形態において、 A^1 は $-N=C(R^p)(R^q)$ であり、 R^p および R^q は「要旨」および本明細書に記載の通りである。例えば、ある種の実施形態は、 R^p がアルキル（例：*tert*-ブチル、イソプロピル、メチル、エチルなど（これらに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ アルキル）、ハロアルキル（例：トリフルオロメチルなど（これに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ ハロアルキル）、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ または G^{1d} であり； R^q が水素、アルキル（例：メチル、エチル、イソプロピルなど（これらに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ アルキル）、ハロアルキル（例：トリフルオロメチルなど（これに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ ハロアルキル）または $-N(R^b)(R^c)$ であるものに関するものである。ある種の実施形態において、 R^p は、アルキル（例：*tert*-ブチル、イソプロピル、メチル、エチルなど（これらに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ アルキル）、ハロアルキル（例：トリフルオロメチルなど（これに限定されるものではない）の $C_1 - C_4$ ハロアルキル）または $-C(O)R^d$ であり； R^q はアルキル（例：メチル、エチル、イソプロピルなど（こ

10

20

30

40

50

れらに限定されるものではない)の C_1-C_4 アルキル)またはハロアルキル(例:トリフルオロメチルなど(これに限定されるものではない)の C_1-C_4 ハロアルキル)である。 R^d 、 G^{1d} 、 R^b および R^c は「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。 R^d は例えば、アルキル(例:メチル、エチルなど(これらに限定されるものではない)の C_1-C_4 アルキル)である。 G^{1d} は例えば、フェニル、単環式ヘテロアリール(例:ピリジニル)または単環式シクロアルキル(例:シクロプロピル)であり、それらはそれぞれ「要旨」に記載のように置換されていても良い。 R^b および R^c は例えば水素である。

【0052】

A^1 が $-N=C(R^p)(R^q)$ であるある種の実施形態において、 R^p および R^q がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」に記載のように置換されていても良い単環式5、6および7員シクロアルキルまたは複素環を形成している。例えば、前記単環式環はアゼパニルまたはシクロペンチルであり、それらはそれぞれ置換されていても良い。

【0053】

R^2 は、「要旨」に記載の具体的形態を有する。

【0054】

ある種の化合物には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ または $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-$ アルキルであり、 G^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 $q4$ および $q5$ が「要旨」および下記の本明細書の実施形態に記載の通りであるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0055】

ある種の化合物には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ であり; G^2 が「要旨」および本明細書において下記に記載の通りであるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。例えば G^2 は、0もしくは1個の二重結合、環原子としての1もしくは2個の酸素および0もしくは1個の窒素を含む4、5、6または7員単環式複素環であり;または、 G^2 はフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルもしくはオキサジアゾリルである。各 G^2 は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4、5もしくは6個の置換基で置換されている。 R^{2a} 、 R^{2b} および $q5$ は「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。 R^{2a} および R^{2b} は例えば、水素または C_1-C_4 アルキル(例:メチル)である。ある種の実施形態において、 R^{2a} および R^{2b} は水素である。 $q5$ は例えば、1または2である。ある種の実施形態において、 $q5$ は1である。 G^2 は例えば、上記のように置換されていても良いテトラヒドロフラン-2-イルなど(これらに限定されるものではない)のテトラヒドロフラニルである。ある種の実施形態において、 R^2 は $-(CH_2)-G^2$ であり、 G^2 は「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。

【0056】

ある種の実施形態には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ 、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-$ アルキルまたは $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-O-$ アルキルであるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。ある種の実施形態において、 R^2 は $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-$ アルキルである。 R^{2a} 、 R^{2b} 、 $q4$ および $q3$ は「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りである。例えば、 R^{2a} および R^{2b} は水素である。 $q4$ は例えば、2または3である。ある種の実施形態において、 R^2 は $-(CH_2)_2-O-CH_3$ である。

【0057】

R^x および z は、「要旨」に記載の具体的形態を有する。ある種の実施形態において、 R^x は G^{1d} 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、 CN または OR^f であり、 G^{1d} および R^f は「要旨」に開示の通りであり、 z は0、1または2である。さらに別の実施形態では、 R^x はアルキル、ハロ、ハロアルキルまたは CN であり、

z は 1 である。

【0058】

従って、1 態様は、 X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり； R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-N(R^h)_2$ であり、 A^1 が $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-G^{1\ c}$ 、 $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-A^2$ 、 $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=C(R^p)(R^q)$ であり； $R^{b\ x}$ 、 $R^{1\ a}$ 、 $R^{1\ b}$ 、 $q\ 1$ 、 $G^{1\ c}$ 、 A^2 、 R^p 、 R^q 、 R^b 、 R^a 、 R^d 、 R^c 、 G^3 、 $R^{3\ a}$ 、 $R^{3\ b}$ 、 $q\ 6$ および R^h が「要旨」および上記の本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式 (I) の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 は O である。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{b\ x})$ である。

10

【0059】

別の態様は、 X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり； R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-N(R^h)_2$ であり； A^1 が $-G^{1\ a}-G^{1\ b}$ であり； $R^{b\ x}$ 、 $G^{1\ a}$ 、 $G^{1\ b}$ 、 G^3 、 $R^{3\ a}$ 、 $R^{3\ b}$ 、 $q\ 6$ および R^h が「要旨」および上記で本明細書に記載の具体的な実施形態に記載の通りである式 (I) の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 は O である。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{b\ x})$ である。

20

【0060】

別の態様は、 X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり； R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-N(R^h)_2$ であり、 A^1 が $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-G^{1\ c}$ であり； $R^{b\ x}$ 、 $G^{1\ c}$ 、 $R^{1\ a}$ 、 $R^{1\ b}$ 、 $q\ 1$ 、 G^3 、 $R^{3\ a}$ 、 $R^{3\ b}$ 、 $q\ 6$ および R^h が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式 (I) の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 は O である。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{b\ x})$ である。

30

【0061】

さらに別の態様は、 X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり； R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-N(R^h)_2$ であり、 A^1 が $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-A^2$ であり； $R^{b\ x}$ 、 A^2 、 $R^{1\ a}$ 、 $R^{1\ b}$ 、 $q\ 1$ 、 G^3 、 $R^{3\ a}$ 、 $R^{3\ b}$ 、 $q\ 6$ および R^h が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式 (I) の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 は O である。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{b\ x})$ である。

40

【0062】

さらに別の態様は、 X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり； R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-N(R^h)_2$ であり、 A^1 が $-(CR^{1\ a}R^{1\ b})_{q\ 1}-OH$ であり； $R^{b\ x}$ 、 $R^{1\ a}$ 、 $R^{1\ b}$ 、 $q\ 1$ 、 G^3 、 $R^{3\ a}$ 、 $R^{3\ b}$ 、 $q\ 6$ および R^h が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式 (I) の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 は O である。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{b\ x})$ である。

【0063】

本発明のさらに別の態様は、 X^1 が O または $N(R^{b\ x})$ であり； R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、 G^3 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-OR^h$ 、ハロアルキル、 $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}-OR^h$ または $-(CR^{3\ a}R^{3\ b})_{q\ 6}$

50

—N(R^h)₂であり、A¹が—N(R^b)C(O)R^a、—N(R^b)C(O)OR^d、—N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)、—N(R^b)(R^c)または—N=C(R^p)(R^q)であり；R^{b x}、R^a、R^b、R^c、R^d、R^p、R^q、G³、R^{3 a}、R^{3 b}、q 6およびR^hが「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、X¹はOである。他の実施形態において、X¹はN(R^{b x})である。

【0064】

本発明のさらに別の態様は、X¹がOまたはN(R^{b x})であり；R³およびR⁴がそれぞれ独立に、G³、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、—CN、ハロ、—OR^h、ハロアルキル、—(CR^{3 a}R^{3 b})_{q 6}—OR^hまたは—(CR^{3 a}R^{3 b})_{q 6}—N(R^h)₂であり、A¹が—N(R^b)C(O)R^a、—N(R^b)C(O)OR^dまたは—N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)であり、R^{b x}、R^a、R^b、R^c、R^d、G³、R^{3 a}、R^{3 b}、q 6およびR^hが「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、X¹はOである。他の実施形態において、X¹はN(R^{b x})である。

10

【0065】

さらに別の態様は、X¹がOまたはN(R^{b x})であり；R³およびR⁴がそれぞれ独立に、G³、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、—CN、ハロ、—OR^h、ハロアルキル、—(CR^{3 a}R^{3 b})_{q 6}—OR^hまたは—(CR^{3 a}R^{3 b})_{q 6}—N(R^h)₂であり、A¹が—N(R^b)(R^c)であり、R^{b x}、R^b、R^c、G³、R^{3 a}、R^{3 b}、q 6およびR^hが「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、X¹はOである。他の実施形態において、X¹はN(R^{b x})である。

20

【0066】

さらに別の態様は、X¹がOまたはN(R^{b x})であり；R³およびR⁴がそれぞれ独立に、G³、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、—CN、ハロ、—OR^h、ハロアルキル、—(CR^{3 a}R^{3 b})_{q 6}—OR^hまたは—(CR^{3 a}R^{3 b})_{q 6}—N(R^h)₂であり、A¹が—N=C(R^p)(R^q)であり、R^{b x}、R^p、R^q、G³、R^{3 a}、R^{3 b}、q 6およびR^hが「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、X¹はOである。他の実施形態において、X¹はN(R^{b x})である。

30

【0067】

別の態様は、X¹がOまたはN(R^{b x})であり；R³およびR⁴がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、A¹が—(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}—G^{1 c}、—(CR^{1 a}R^{1 b})_{q 1}—A²、—N(R^b)C(O)R^a、—N(R^b)C(O)OR^d、—N(R^b)(R^c)または—N=C(R^p)(R^q)であり；R^{b x}、R^{1 a}、R^{1 b}、q 1、G^{1 c}、A²、R^p、R^q、R^a、R^b、R^dおよびR^cが「要旨」および上記で本明細書に記載の具体的な実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、X¹はOである。他の実施形態において、X¹はN(R^{b x})である。

40

【0068】

さらに別の態様は、X¹がOまたはN(R^{b x})であり；R³およびR⁴がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、A¹が—G^{1 a}—G^{1 b}であり；R^{b x}、G^{1 a}およびG^{1 b}が「要旨」および上記で本明細書に記載の具体的な実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、X¹はOである。他の実施形態において、X¹はN(R^{b x})である。

【0069】

別の態様は、X¹がOまたはN(R^{b x})であり；R³およびR⁴がそれらが結合して

50

いる炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ であり； R^{bx} 、 G^{1c} 、 R^{1a} 、 R^{1b} および $q1$ が「要旨」および上記で本明細書に記載の具体的な実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

【0070】

本発明のさらに別の態様は、 X^1 がOまたは $N(R^{bx})$ であり； R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ であり； R^{bx} 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} および $q1$ が「要旨」および上記で本明細書に記載の具体的な実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

10

【0071】

本発明のさらに別の態様は、 X^1 がOまたは $N(R^{bx})$ であり； R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-OH$ であり； R^{bx} 、 R^{1a} 、 R^{1b} および $q1$ が「要旨」および上記で本明細書に記載の具体的な実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

20

【0072】

さらに別の態様は、 X^1 がOまたは $N(R^{bx})$ であり； R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ 、 $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^b)(R^c)$ または $-N=C(R^p)(R^q)$ であり； R^{bx} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^p および R^q が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

【0073】

さらに別の態様は、 X^1 がOまたは $N(R^{bx})$ であり； R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^d$ または $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ であり、 R^{bx} 、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

30

【0074】

さらに別の態様は、 X^1 がOまたは $N(R^{bx})$ であり； R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^{bx} 、 R^b および R^c が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

40

【0075】

さらに別の態様は、 X^1 がOまたは $N(R^{bx})$ であり； R^3 および R^4 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の環を形成しており、 A^1 が $-N=C(R^p)(R^q)$ であり、 R^{bx} 、 R^p および R^q が「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の通りである式(I)の化合物の群に関するものである。ある種の実施形態において、 X^1 はOである。他の実施形態において、 X^1 は $N(R^{bx})$ である。

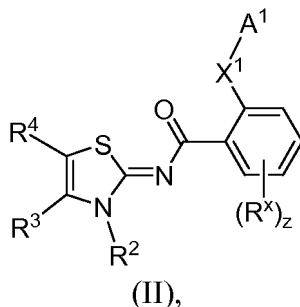
50

【0076】

さらに別の態様は、下記式（II）の化合物の群に関するものである。

【0077】

【化3】



10

式中、 X^1 、 A^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x および z は「要旨」および式（I）について前述の実施形態に記載の通りである。式（I）の可変要素 X^1 、 A^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x および z についての実施形態の組み合わせが、式（II）についても想到される。

【0078】

上記の式（I）および（II）の化合物の各群および下位群に関して、 R^2 は「要旨」および上記で本明細書に記載の実施形態に記載の具体的形態を有する。

20

【0079】

従って、上記で記載の式（I）のまたは（II）化合物の各群に関して、下位群の例には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-$ アルキルまたは $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ であり； G^2 が「要旨」および上記の本明細書の実施形態に記載の通りであるものなどがあるが、それに限定されるものではない。例えば G^2 は0もしくは1個の二重結合、環原子としての1もしくは2個の酸素および0もしくは1個の窒素を含む4、5、6または7員単環式複素環であるか、 G^2 はフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルであり；各 G^2 は独立に、置換されていないかオキソ、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4、5もしくは6個の置換基で置換されており、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 $q4$ および $q5$ は「要旨」および上記の本明細書に記載の実施形態に記載の通りである。ある種の実施形態において、 $q4$ は2または3である。

30

【0080】

別の下位群の例には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ であり； G^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} および $q5$ が「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りであるものなどがあるが、それに限定されるものではない。ある種の実施形態において、 $q5$ は1または2である。さらに別の実施形態では、 $q5$ は1である。

【0081】

下位群のさらに別の例には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ 、 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-$ アルキルまたは $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-O-$ アルキルであるものなどがあるが、それに限定されるものではない。 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 $q4$ および $q3$ は「要旨」および上記の本明細書の実施形態に記載の通りである。

40

【0082】

下位群のさらに別の例には、 R^2 が $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-$ アルキルであり、 R^{2a} 、 R^{2b} および $q4$ が「要旨」および上記の本明細書の実施形態に記載の通りであるものなどがあるが、それに限定されるものではない。ある種の実施形態において、 R^2 は $-(CH_2)_2-O-CH_3$ である。

【0083】

別の下位群の例には、 R^2 が $-(CH_2)_2-O-CH_3$ または $-(CH_2)-G^2$ で

50

あり； G^2 が「要旨」および本明細書の実施形態に記載の通りであるものなどがあるが、それに限定されるものではない。ある種の実施形態において、 G^2 は置換されていても良いテトラヒドロフランル（例：テトラヒドロフラン-2-イル）である。

【0084】

上記の式の化合物の各群および下位群内において、 R^x および z は「要旨」および上記の実施形態に開示の具体的な形態を有する。

【0085】

従って、本明細書に含まれる化合物は、 R^x が G^{1d} 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、CNまたはOR^fであり、 G^{1d} および R^f が「要旨」および上記の本明細書に記載の実施形態に開示の通りであり、 z が0、1または2である上記の式（I）の化合物または（II）の群および下位群である。ある種の実施形態において、 R^x はアルキル、ハロ、ハロアルキルまたはCNであり、 z は1である。

【0086】

想到される化合物の具体的な実施形態には、

2-[(2R)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

2-[(2S)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3R)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

10

20

30

40

50

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-オキシドピリジン-2-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3S)-ピロリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-[(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-{[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル]オキシ}-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1,4-ジメチルピペラジン-2-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-(ベンジルオキシ)-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(1,3-オキサゾール-5-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-(2-tert-ブチルヒドラジノ)-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-[2-({[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-

10

20

30

40

50

イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1 - エチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1 - イソプロピルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2 - { [(2S) - 1 - アセチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(2R) - (1-メチル-1-オキシドピロリジン-2-イル) メトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 3 - (2-メトキシエチル) - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S, 4R) - 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - ({ [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル} アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - (1H-ピラゾール-5-イルメトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 4-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { 2 - [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5-シアノ-2 - { [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} ベンズアミド;

N - [(2Z) - 4, 5-ジメチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - ([(2S) - 1-メチ

10

20

30

40

50

ルピロリジン-2-イル] メトキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-4-メチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- ([(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [(3S)-モルホリン-3-イルメトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- ({2- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) イミノ] プロピル} オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- ({ (2R)-3-ヒドロキシ-2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] プロピル} オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2- [(tert-ブチルアミノ) オキシ] -N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [(2S)-モルホリン-2-イルメトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2- { [(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル] オキシ} -N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- { [(2Z)-2- (ヒドロキシイミノ) -3, 3-ジメチルブチル] オキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- { [(2E)-2- (ヒドロキシイミノ) -3, 3-ジメチルブチル] オキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- (3, 3-ジメチル-2-オキソブトキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- { [2- (ヒドロキシイミノ) プロピル] オキシ} -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [2-メチル-2- (1H-ピロール-1-イル) プロポキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

;

10

20

30

40

50

2-[(アセチルアミノ)オキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-[(tert-ブチルアミノ)オキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({(2S)-1-[2-(ヒドロキシイミノ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(ジエチルアミノ)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(イソプロピルアミノ)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)-2-({[2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチリデン]アミノ}オキシ)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

2-{[2-(tert-ブトキシイミノ)プロピル]オキシ}-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(シクロペンチリデンアミノ)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;および

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({[1-メチル-2-オキソプロピリデン]アミノ}オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

またはこれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0087】

本願の化合物は、不斉もしくはキラル中心が存在する立体異性体として存在することができる。これらの立体異性体は、キラル炭素原子周囲の置換基の配置に依存して「R」もしくは「S」である。本明細書中で用いられる「R」および「S」という用語は、IUPAC (IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30) において定義される配置である。

【0088】

本願では様々な立体異性体およびそれらの混合物が想到され、これらは本願の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーならびにエナンチオマーとジアステレオマーの混合物などがある。本願の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはキラル中心を含む市販の出発物質から合成的に製造することができるか、ラセミ混合物を製造し、続いて当業者にとって公知の分割を行うことにより製造できる。分割方法の例には、(1)キラル助剤へのエナンチオマー混合物の付加、再結晶もしくはクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離と光学的に純粋

10

20

30

40

50

な生成物の助剤からの遊離、または(2)光学エナンチオマーのキラルクロマトグラフィーカラムでの直接分離がある。

【0089】

本発明の化合物では、幾何異性体が存在し得る。本発明は、炭素-炭素二重結合、炭素-窒素二重結合、シクロアルキル基または複素環基周囲の置換基の配置から生じる各種幾何異性体およびそれらの混合物を想到するものである。炭素-炭素二重結合または炭素-窒素結合周囲の置換基はZまたはE配置と称され、シクロアルキルまたは複素環周囲の置換基はシスまたはトランス配置と称される。

【0090】

本発明の範囲内において、理解すべき点として、本明細書に開示の化合物は互変異性の現象を示す場合がある。

10

【0091】

従って、本明細書に含まれる式の図は、可能な互変異型または立体異性体型のうちの一つのみを表すことができるものである。理解すべき点として、本発明は、あらゆる互変異型または立体異性体型ならびにそれらの混合物を包含するものであり、化合物または式の図の呼称の範囲内で用いられるいずれか一つの互変異型または立体異性体型にのみ限定されるものではない。

【0092】

本発明の化合物は、天然に最も豊富に認められる原子量もしくは質量数とは異なる原子量または質量数を有する1以上の原子を含む同位体標識型または同位体豊富型で存在し得る。同位体は放射性同位体または非放射性同位体であることができる。水素、炭素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素などの原子の同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl および ^{125}I などがあるが、これらに限定されるものではない。これらおよび/または他の原子の他の同位体を含む化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0093】

別の実施形態において、同位体標識化合物は、重水素(^2H)、三重水素(^3H)または ^{14}C 同位体を含む。本発明の同位体標識化合物は、当業者には公知の一般的方法によって製造することができる。そのような同位体標識化合物は、標識されていない試薬に代えて容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることで、実施例および図式のセクションに開示の手順を実行することによって容易に製造可能である。場合により、化合物を同位体標識試薬で処理して、通常原子をその同位体と交換することができる。例えば、 $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ などの重水素酸の作用によって水素を重水素に交換することができる。上記の内容に加えて、関連する手順および中間体が、文献(例えば、Lizondo, J et al, Drugs Fut, 21(11), 1116(1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3), 673(1996); Malllesham, B et al., Org Lett, 5(7), 963(2003); PCT公開WO1997010223、WO2005099353、WO1995007271、WO2006008754; 米国特許第7538189号; 同7534814号; 同7531685号; 同7528131号; 同7521421号; 同7514068号; 同7511013号; および米国特許出願公開第20090137457号; 同20090131485号; 同20090131363号; 同20090118238号; 同20090111840号; 同20090105338号; 同20090105307号; 同20090105147号; 同20090093422号; 同20090088416号; および同20090082471号、これらの方法は参照によって本明細書に組み込まれる。)に開示されている。

30

40

【0094】

本発明の同位体標識化合物を標準として用いて、結合アッセイで CB_2 リガンドの有効性を求めることができる。同位体含有化合物は、同位体標識されていない親化合物による作用機序および代謝経路の評価によって、その化合物のイン・ビボでの代謝経過を調べる

50

ための薬学研究で用いられてきた (Blake et al., J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975))。そのような代謝研究は、イン・ビボ活性な化合物が患者に投与されるか、親化合物から産生される代謝物が有毒であるか発癌性であると確認されることから、安全かつ有効な治療薬の設計において重要である (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36 (10): 927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999))。

【0095】

さらに、「重薬剤 (heavy drug)」と称される重水素化薬剤などの非放射性同位体含有薬剤を、CB₂ 活性に関連する疾患および状態の治療に用いることができる。上記化合物中に存在する同位体の量を増加させることは濃縮と称される。濃縮量の例には、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96から約100mol%などがある。通常のアトムのうちの約15%を重同位体に置き換える手法が、齧歯類およびイヌなどの哺乳動物において数日から数週間の期間にわたって実施および維持されており、認められた有害効果は小さいものであった (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960 84:770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci. 1960 84:736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201:357)。ヒト体液中の15%から23%という高さと重水素に急性に置き換えることで、毒性は生じないことが認められている (Blagojevic N et al. "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; Diabetes Metab. 23:251 (1997))。

【0096】

薬剤の安定な同位体標識によって、pKaおよび脂溶性などの物理-化学特性が変わる可能性がある。同位体置換がリガンド-受容体相互作用に関与する領域に影響する場合、これらの効果および変化は薬剤分子の薬学的応答に影響し得る。安定な同位体標識分子の物理特性の中には標識されていないものの特性と異なるものがあるが、化学特性および生理特性は一つの例外があるが同じである。すなわち重同位体の質量が増加することから、重同位体と別の原子が関与する結合が軽同位体とその原子の間の同じ結合より強くなる。従って、代謝または酵素的変換の部位での同位体組み込みによって前記反応が遅くなり、同位体標識されていない化合物と比較して薬物動態プロファイルや効力が変化する可能性がある。

【0097】

c. 生物データ

(i) イン・ビトロ法

CB₂ および CB₁ 放射性リガンド結合アッセイ

本明細書に記載のCB₁ およびCB₂ 放射性リガンド結合アッセイを用いて、CB₁ 受容体と比較したCB₂ 受容体への結合に関する本願の化合物のアフィニティを確認する。

【0098】

ヒトCB₂ 受容体を安定に発現するHEK293細胞を、密集単層が形成されるまで増殖させた。すなわち、細胞を回収し、ポリトロンを用いてプロテアーゼ阻害薬存在下での10秒間のバーストを2回行ってTE緩衝液 (50mM トリス-HCl、1mM MgCl₂ および1mM EDTA) 中で均質化し、次に45000×gで20分間遠心した。

最終的な膜ペレットを保存緩衝液（50 mM トリス-HCl、1 mM MgCl₂ および 1 mM EDTA および 10 % ショ糖）中で再度均質化してから、用時まで -78 °C で冷凍した。アッセイ緩衝液（50 mM トリス、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂ および 0.5 mg/mL 脂肪酸非含有 BSA、pH 7.4）中の [³H] CP-55940（120 Ci/mmol、トクリス（Tocris）から市販されている非選択的 CB 作働薬）が入った深ウェルプレートのウェルに膜取得物（ヒト CB₂ についてタンパク質濃度 5 µg/ウェル）を加えることで、飽和結合反応を開始した。30 °C で 90 分間のインキュベーション後、300 µL/ウェルの冷アッセイ緩衝液を加えることで結合反応を停止し、次にユニフィルター（Unifilter）-96 GF/C フィルタープレート（1 mg/mL BSA 中に 2 時間浸漬しておいたもの）によって急速に減圧濾過した。結合活性を、マイクロシンチ（Microscint）-20 を用いるトップカウント（Top Count）でカウンティングした。0.01 から 8 nM の範囲の 12 種類の濃度の [³H] CP-55940 を用いて飽和実験を行った。0.5 nM [³H] CP-55940 および 5 種類の濃度（0.01 nM から 10 µM）の置換リガンドを用いて、競争実験を行った。10 µM の未標識 CP-55940（Tocris, Ellisville, MO）を加えることで、非特異的結合を評価した。

【0099】

ラット CB₂ 受容体を安定に発現する HEK293 細胞を、密集単層が形成されるまで増殖させた。すなわち、細胞を回収し、ポリトロンを用いてプロテアーゼ阻害薬存在下での 10 秒間のバーストを 2 回行って TE 緩衝液（50 mM トリス-HCl、1 mM MgCl₂ および 1 mM EDTA）中で均質化し、次に 45000 × g で 20 分間遠心した。最終的な膜ペレットを保存緩衝液（50 mM トリス-HCl、1 mM MgCl₂ および 1 mM EDTA および 10 % ショ糖）中で再度均質化してから、用時まで -78 °C で冷凍した。アッセイ緩衝液（50 mM トリス、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂ および 0.5 mg/mL 脂肪酸非含有 BSA、pH 7.4）中の [³H] CP-55940（120 Ci/mmol、トクリス（Tocris）から市販されている非選択的 CB 作働薬）が入った深ウェルプレートのウェルに膜取得物（ラット CB₂ についてタンパク質濃度 20 µg/ウェル）を加えることで、飽和結合反応を開始した。30 °C で 45 分間のインキュベーション後、300 µL/ウェルの冷アッセイ緩衝液を加えることで結合反応を停止し、次にユニフィルター-96 GF/C フィルタープレート（1 mg/mL BSA 中に 2 時間浸漬しておいたもの）によって急速に減圧濾過した。結合活性を、マイクロシンチ-20 を用いるトップカウントでカウンティングした。0.01 から 8 nM の範囲の 12 種類の濃度の [³H] CP-55940 を用いて飽和実験を行った。0.5 nM [³H] CP-55940 および 0.01 nM から 10 µM の範囲から選択される 5 種類の濃度の置換リガンドを用いて、競争実験を行った。10 µM の未標識 CP-55940（Tocris, Ellisville, MO）を加えることで、非特異的結合を評価した。

【0100】

上記アッセイで調べた化合物は、約 1000 nM 未満、例えば約 400 nM 未満または約 200 nM 未満または約 100 nM 未満の平衡解離定数（K_i）を有している。

【0101】

HEK293 ヒト CB₁ 膜をパーキン・エルマー（Perkin Elmer）から購入した。 [³H] CP-55940（120 Ci/mmol、Perkin Elmer, Boston, MA）および十分な容量のアッセイ緩衝液（50 mM トリス、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂ および 0.5 mg/mL 脂肪酸非含有 BSA、pH 7.4）の入ったウェル（サイエンスウェア（Scienceware）96 ウェル深ウェルプレート、VWR, West Chester, PA）に膜（8 から 12 µg/ウェル）を加えて合計容量を 250 µL とすることで、結合を開始した。インキュベーション（30 °C で 90 分間）後、300 µL/ウェルの冷アッセイ緩衝液を加え、ユニフィルター-96 GF/C フィルタープレート（Perkin Elmer, Boston, MA）

(0.3% P E I に少なくとも3時間浸漬しておいたもの)によって急速に減圧濾過して (Filter Mate Cell Harvester, Perkin Elmer, Boston, MA) 結合を終了させ、次に冷アッセイ緩衝液で5回洗浄した。結合活性を、マイクロシンチ-20を用いるトップカウント (いずれも Perkin Elmer, Boston, MA) でカウンティングした。1 nM [³H] CP-55940 および5種類の濃度 (1 nM から 10 μM) の置換リガンドを用いて、競争実験を行った。10 μM の未標識 CP-55940 (Tocris, Ellisville, MO) を加えることで、非特異的結合を評価した。調べた化合物は、CB₂と比較してCB₁受容体に対して約10倍から1000倍弱い結合アフィニティを示している。これらの結果は、調べた化合物がCB₂受容体に好ましく結合することから、CB₂受容体に対する選択的リガンドであることを示している。

10

【0102】

CB₂およびCB₁シクラーゼ機能アッセイ

販売者のプロトコールに従い、ディスカバリーx (DiscoverX; Fremont, CA) からのヒットハンター (Hit Hunter; 商標名) cAMPアッセイキットを用いて、シクラーゼ機能アッセイを実施した。すなわち、CB₂またはCB₁受容体を発現するHEK細胞 (ラットまたはヒト) を細胞解離緩衝液 (Invitrogen, Carlsbad, CA) を用いて解離させ、分散させ、96ウェルプレートにて細胞10000個/ウェルで懸濁液に入れて、アッセイに供した。ウシ血清アルブミンを補充した (最終濃度0.01%) ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中、固定濃度のフォルスコリン (ラットCB₂の場合18 μM、ラットCB₁の場合37 μM) の存在下に、細胞懸濁液を多様な濃度の試験リガンドおよび/または10 μMのCP55940陽性対照とともに37℃で20分間インキュベートした。溶解緩衝液を加えることで反応を停止し、製造者マニュアルによる手順に従って発光を検出した。プリズム (Prism) からのS字用量-応答曲線適合 (Graph Pad) を用いて、EC₅₀値を計算した。調べた化合物は、記載のシクラーゼアッセイにおいてCB₁受容体と比較してCB₂をより強力に活性化する (表1)。

20

【0103】

【表 1】

表1

実施例	ヒト CB ₂ (K _i , nM)	ラットCB ₂ (K _i , nM)	ラットCB ₂ シクラーゼ (EC ₅₀ , nM)	rCB ₁ シクラーゼ (EC ₅₀ , nM)
1	115	15	2.26	9331
2	15	3.0	0.64	3237
3	7.4	4.5	0.09	1020
4	0.7	0.6	0.40	395
5	0.7	1.4	0.15	612
6	30	14	0.40	4499
7	33	19	0.38	4698
8	47	17	0.35	3681
12	208	28	2.07	10793
15	1000	83	6.26	13029
17	53	15	2.75	>27000
18	20	6	1.02	>27000
19	5	5	0.41	3390
20	209	51	0.47	7984
21	13	10	0.21	6217
22	3.0	0.5	0.07	3231
23	0.5	0.3	0.14	941
24	4.6	3.4	0.09	1991
26	206	70	2.18	11242
30	141	29	4.98	12084
31	92	84	3.58	10723
33	7.4	2.8	0.18	1172
34	25	13	0.30	4087
35	14	6.5	6.31	9485
36	6.0	2.9	1.47	6561

10

20

30

37	26	9.0	0.50	7549
38	5.5	2.5	0.33	1996
39	3.7	1.7		>27000
40	0.4	0.3		
41	45	14	4.49	5695
43	62	3.3	2.09	6563
44	4.6	2.0	0.39	4729
45	8.2	8.6	0.83	5011
46	102	21	7.32	5418
47	107	24		
48	16	3.0	0.39	8647
49	24	12	0.45	7761
50	1.3	0.5	1.21	1865
51	1.3	0.9	0.34	1322
53	3.0	3.6	0.12	1133
54	2.0	1.5	0.15	362
55	36	8.1		
56	11	5.1	0.76	3051
57	289	15		
58	34	10	0.18	2583
59	43	9.4	0.13	2270
63	25	6.6	2.15	>27000
65	1.8	0.8		>27000
66	21	5.1	0.37	5054
67	115	13		>27000
69	3.6	0.9	0.14	1605
70	12	8.1		>27000
71	5.4	4.1		>27000
72	0.9	0.3		>27000
73	1.8	0.5		2321
74	34	6.6		
75	1.2	2.5		
76	20	5.2		
77	85	64		
78	22	4.6		
79	0.3	0.5		
80	4.4	4.8		>27000
81	1.1	0.5		
82	4.9	1.7		
83	0.5	1.2		
84	3.3	2.4		

10

20

30

40

【0104】

i i) イン・ビボデータ

動物

雄成体スプレーグドローラット（体重250から300g、Charles River Laboratories, Portage, MI）を用いる。動物の取り扱い

50

および実験プロトコールは、アボット・ラボラトリーズの社内動物ケア・使用委員会（IACUC）が承認したものである。全ての外科手術について、動物はイソフルラン麻酔（誘導に4から5%、維持に1から3%）下に維持し、手術の前後で、切開部位を10%ポビドンヨウ素溶液を用いて消毒する。

【0105】

術後疼痛の切開モデル

術後疼痛の皮膚切開モデルを、既報の手順を用いて作ることができる（Brennan et al., 1996, Pain, 64, 493）。いずれのラットにも、ノーズ・コーンを介して投与したイソフルランによって麻酔を施す。右後足切開を、滅菌手順後に行う。左後足の足底面は、無菌のプラスチック製ドレープに設けた穴を通して置く。長手方向1cmの切開を、後足の足底面の皮膚および筋膜を通して行い、踵の近位縁部から0.5cmから開始し、つま先方向に伸ばし、足底筋を持ち上げ、長手方向に切開し、筋肉の開始部位および挿入箇所は無傷で残す。次に、皮膚を2本のマットレス縫合糸（5-0ナイロン）で閉じる。手術後、動物を2時間にわたって回復させ、その時点で接触性アロディニアを下記の方法に従って評価する。抗侵害受容作用を評価するため、皮膚切開から90分後に媒体または試験化合物を、動物に腹腔内投与し、化合物投与から30分後に接触性アロディニアを評価する。

10

【0106】

接触性アロディニアは、既報の方法（Chaplan, S. R., F. W. Bach, J. W. Pogrel, J. M. Chung and T. L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods 53, 55）に従って、較正フォンフライ式フィラメント（von Frey filaments, Stoelting, Wood Dale, IL）に従って測定する。吊り下げたワイヤメッシュ格子の上に乘せた上下逆の個々のプラスチックケージ（20×12.5×20cm）にラットを入れ、試験チャンバに20分間馴致させる。フォンフライ式フィラメントは、ケージの下からワイヤメッシュの床にある開口を通して切開の1から3mm以内の領域（直接隣接）に直接、垂直方向に設け、フィラメントを軽く曲げるだけの力で約8秒間その位置に保持する。陽性応答には、刺激からの後足の突然の引き込みまたは刺激除去直後のたじろぎ行動などがある。50%引き込み閾値を、上げ下げ法を用いて求める（Dixon, WJ., 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 441）。

20

30

【0107】

神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデル

最初にキムおよびチャン（Kim, S. H. and J. M. Chung, 1992, Pain 50, 355）が報告している脊髄神経結紮誘発（SNLモデル）神経障害性疼痛のモデルを用いて、本願の化合物を調べた。ラットの左L5およびL6脊髄神経を、脊椎に隣接して分離し、DRGに対して遠位の5-0絹縫合糸で強く結紮し、L4脊髄神経に損傷がないように気を付けた。擬似ラットについて同じ手順を行ったが、神経結紮は行わなかった。全ての動物を少なくとも1週間回復させ、3週間以内に接触性アロディニアの評価を行った。

40

【0108】

接触性アロディニアは、既報の方法（Chaplan, S. R., F. W. Bach, J. W. Pogrel, J. M. Chung and T. L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods 53, 55）に従って、較正フォンフライ式フィラメント（von Frey filaments, Stoelting, Wood Dale, IL）を用いて測定した。吊り下げたワイヤメッシュ格子の上に乘せた上下逆の個々のプラスチック容器（20×12

50

．5×20cm）にラットを入れ、試験チャンバに20分間馴致させた。フォンフライ式フィラメントは、選択した後足の底表面に対して垂直に配置し、フィラメントを軽く曲げるだけの力で約8秒間その位置に保持した。陽性応答には、刺激からの後足の突然の引き込みまたは刺激除去直後のたじろぎ行動などがあった。50%引き込み閾値を、上げ下げ法を用いて求めた（Dixon, WJ., 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 441）。本試験では、基底線閾値スコアが4.25g未満であるラットのみを用い、運動障害を示す動物は除外した。接触性アロディニア閾値は、実験未使用動物、擬似手術および生理食塩水注入動物などのいくつかの対照群ならびに神経損傷ラットの対側足でも評価した。調べた化合物は、約300マイクロモル/kg未満、例えば約100マイクロモル/kg未満で、生理食塩水媒体と比較して足引き込み潜時に統計的に有意な変化を示した。

10

【0109】

カプサイシン誘発二次機械的過敏

ラットを、1時間にわたって試験室に馴致させた。動物を短時間拘束し、右後足の中心への足底注射によってカプサイシンを10μg/媒体10μL（10%エタノールおよび2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリン）で投与した。カプサイシン投与から180分後に、注射部位から離れた踵で二次機械的痛覚過敏を測定した（Joshi et al., 2006, Neuroscience 143, 587-596）。化合物は、試験30分前（カプサイシン投与から150分）に投与した（腹腔内または経口）。

20

【0110】

接触性アロディニアを上記の方法に従って測定した。調べた化合物は、約300マイクロモル/kg未満、例えば約100マイクロモル/kg未満で、生理食塩水媒体と比較して足引き込み潜時に統計的に有意な変化を示した。

【0111】

ヨウ化酢酸ナトリウム誘発変形性膝関節症性疼痛モデル

軽いイソフルラン麻酔下で、26G針を用いて、右膝関節腔にヨウ化酢酸ナトリウム（無菌等張生理食塩水0.05mL中3mg）を単回関節内注射（i. a）することにより、ラットにおいて片側の変形性膝関節症を誘発した。このヨウ化酢酸ナトリウムの用量（3mg/i. a. 注射）は、この用量で至適な疼痛挙動が認められたという予備試験での結果に基づいて選択された。後肢把持力の疼痛挙動評価を、市販の把持力測定システム（Columbus Instruments, Columbus, OH）における後肢歪みゲージ装置に加えられた最大圧縮力を記録することによって行った。把持力データは、各動物に対して、最大後肢積算圧縮力（CFmax）（グラム重量）/体重kgに変換した。試験化合物の鎮痛効果をヨウ化酢酸ナトリウムi. a注射から20日後に求めた。調べた各化合物に対する媒体対照群には0%に割り当て、年齢を一致させた投薬を受けていない群には100%（正常）を割り当てた。次いで各用量群についての効果（%）を、投薬を受けていない群と比較して、正常状態への回復%として表した。化合物は、経口（p. o）または腹腔内（i. p）のいずれかで投与した。試験化合物の鎮痛効果の評価は代表的には、経口投与から約1時間後から約5時間後の間の任意の時点で行う。化合物の鎮痛効果の評価は代表的には、i. p. 投与から約0.5時間後から約2時間後の間の任意の時点で行う。試験化合物の鎮痛効果を測定するための好ましい時点は、ラットにおける試験化合物の個々の薬物動態的特徴を考慮して選択される。試験化合物のより高い血漿中濃度をもたらすことが知られている、またはそのように予想されるような時点が、より低い濃度をもたらすことが知られている、またはそのように予想されるような時点より好ましかった。試験化合物の鎮痛効果の評価は、単回投与後、または投薬回数が1日1から2回である試験化合物の反復投薬後に行うことができる。このような毎日の反復投薬の期間は、1日より長い任意の期間続いてもよい。毎日の反復投薬の代表的な期間は約5日から約12日である。

30

40

【0112】

50

調べた化合物は、単回投与後の骨関節炎性疼痛のヨウ化酢酸塩誘発モデルで約 300 μ モル/kg 未満で、例えば単回投与後の骨関節炎性疼痛のヨウ化酢酸塩誘発モデルで約 50 ミクロモル/kg 未満で、生理食塩水媒体と比較して後足把持力強さに統計的に有意な変化を示した。調べた化合物は、5 から 12 日間にわたる毎日反復投与後の骨関節炎性疼痛のヨウ化酢酸塩誘発モデルで約 30 μ モル/kg 未満でも、例えば 5 から 12 日間にわたる毎日反復投与後の骨関節炎性疼痛のヨウ化酢酸塩誘発モデルで約 5 ミクロモル/kg 未満でも、生理食塩水媒体と比較して後足把持力強さに統計的に有意な変化を示した。

【0113】

神経因性疼痛の慢性収縮損傷モデル

慢性収縮損傷誘発 (CCI) 神経因性疼痛のモデルを、ベネットら (Bennett and Xie, Pain, 1988, 33:87) の方法に従ってラットで作った。消毒および麻酔の処置後に、骨盤背側で 1.5 cm の切開を行い、大腿二頭筋および浅臀筋 (右側) を分離した。右総坐骨神経を露出/分離し、止血剤および鉗子を用いて <1 mm の間隔を設けて 4 本のクロムガット (5-0) によって緩く結紮した。創傷部を縫合した (筋層は 6.0 吸収性縫合糸で閉じ、皮膚は創傷クリップまたは生体組織接着剤で閉じた。) 動物は加温板上で回復させ、自力で歩行可能となった時点で自己のケージ (柔らかい床敷き) に戻した。ラットにおける坐骨神経の緩やかな結紮により、2 週間以内に神経因性疼痛が発症する。手術から 2 週間または 3 週間以内に、化合物の試験を行った。

【0114】

触覚刺激実験で、既報の方法に従って、較正フォンフライ式フィラメント (Stoeling, Wood Dale, IL) を用いて接触性アロディニアを測定した。吊り下げたワイヤメッシュ格子の上に乗せた上下逆の個々のプラスチック容器 (20 × 12.5 × 20 cm) にラットを入れ、試験チャンバに 20 分間馴致させた。曲げ力が異なるフォンフライ式フィラメント (最初に最低の力で開始し、徐々に強くする) を、選択した後足の足底面に対して垂直に設置し、フィラメントにわずかな曲げを生じるだけの力で約 8 秒間その位置に保持した。陽性応答には、刺激からの後足の急速な引き込みまたは刺激解除直後のだじろぎ行動などがあった。神経因性疼痛の CCI モデルで調べた化合物は、約 300 ミクロモル/kg 未満で、例えば約 100 ミクロモル/kg 未満で、生理食塩水媒体と比較して後足引き込み潜時に統計的に有意な変化を示した。

【0115】

d. 化合物の使用方法

1 実施形態は、処置を必要とする哺乳動物 (ヒトなど) において疼痛 (例えば、骨関節炎性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、癌疼痛、腰痛、術後疼痛、眼痛) の治療方法を提供する。その方法は、治療上有効量の本明細書に記載の 1 以上の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を、単独でまたは 1 以上の製薬上許容される担体と組み合わせて哺乳動物に投与する段階を有する。その方法はさらに、単回投与での本発明の化合物の投与を含む。その方法は、数日、数週間、数ヶ月またはそれより長い期間にわたる本発明の化合物の反復投与または慢性投与をも含む。ある種の実施形態において、その方法は、1 以上の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) もしくは他の鎮痛薬 (例えば、アセトアミノフェン) またはそれらの組み合わせと組み合わせて、治療上有効量の本明細書に記載のいずれかの化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与する段階を有する。

【0116】

別の実施形態は、処置を必要とする哺乳動物において炎症性疾患、免疫障害、神経障害、免疫系の癌、呼吸器障害および心血管疾患からなる群から選択される障害の治療方法を提供する。その方法は、治療上有効量の本明細書に記載の 1 以上の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を、単独でまたは 1 以上の製薬上許容される担体と組み合わせて哺乳動物に投与する段階を有する。

【0117】

さらに別の実施形態は、処置を必要とする哺乳動物において神経保護を提供する方法に

関する。これらの方法は、治療上有効量の本明細書に記載の1以上の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を、単独でまたは1以上の製薬上許容される担体と組み合わせて哺乳動物に投与する段階を有する。

【0118】

別の実施形態は、数日、数週間または数ヶ月にわたる反復投与または慢性投与によって、本発明の化合物の治療上の有効性または効力を高める方法を提供する。

【0119】

本明細書に含まれるデータ以外に、いくつかの系統の証拠が、CB₂受容体が鎮痛において役割を果たすという考え方を裏付けている。HU-308は、持続的疼痛のラットホルマリンもであるにおける抗侵害受容応答を誘発することが確認された最初の非常に選択的なCB₂作働薬の一つである(Hanus, L., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1999, 96, 14228-14233)。CB₂選択的カンナビノイドリガンドAM-1241は、急性熱痛(Malan, T. P., et al., Pain, 2001, 93, 239-245; Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2005, 102(8), 3093-3098)、持続性疼痛(Hohmann, A. G., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 308, 446-453)、炎症疼痛(Nackley, A. G., et al., Neuroscience, 2003, 119, 747-757; Quartilho, A. et al., Anesthesiology, 2003, 99, 955-60)および神経障害性疼痛(Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2003, 100, 10529-10533)の動物モデルにおいて確実な鎮痛効力を示す。L768242とも称されるCB₂選択的部分作働薬GW405833は、神経障害性、切開性ならびに慢性および急性の両方の炎症疼痛の齧歯類モデルで有効である(Valenzano, K. J., et al., Neuroparmacology, 2005, 48, 658-672 and Clayton, N., et al., Pain, 2002, 96, 253-260)。

【0120】

CB₂調節剤がオピオイド節約効果を有する可能性がある。モルヒネの鎮痛作用と非選択性CB作働薬Δ⁹-THCの間の相乗作用についての記載がある(Cichewicz, D. L., Life Sci., 2004, 74, 1317-1324)。従って、CB₂リガンドは、より低用量のモルヒネその他のオピオイドと併用した場合に、相加的または相乗的鎮痛効果を有することで、鎮痛効力を犠牲にすることなく、耐性、便秘および呼吸抑制などのオピオイドの有害事象を軽減する戦略が得られる。

【0121】

CB₂受容体は、免疫機能関連の組織および細胞種に存在し、CB₂受容体mRNAがヒトB細胞、ナチュラルキラー細胞、単球、好中球およびT細胞によって発現される(Galliege et al., Eur. J. Biochem., 1995, 232, 54-61)。CB₂ノックアウトマウスを用いた試験で、免疫系調節におけるCB₂受容体の役割が示唆されている(Buckley, N. E., et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 396, 141-149)。免疫細胞の発達および分化はノックアウト動物と野生型動物で同様であるが、CB₂受容体ノックアウトマウスにはΔ⁹-THCの免疫抑制効果がなく、免疫調節におけるCB₂受容体の関与を示す証拠を提供するものである。従って、選択的CB₂調節剤は、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性狼瘡、重症筋無力症、I型糖尿病、過敏性腸症候群、乾癬、乾癬性関節炎および肝炎など(これらに限定されるものではない)の自己免疫疾患；ならびに臓器移植における組織拒絶、グルテン過敏性腸疾患(セリアック病)、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、気管支炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー、アレルギー性鼻炎、皮膚炎およびシェーグレン症候群などの(これらに限定されるものではない)免疫関連障害の治療において有用である。

【0122】

小グリア細胞は、それらが免疫応答の開始および進行を調節する中枢神経系（CNS）の免疫細胞であると考えられる。小グリア細胞上でのCB₂受容体発現は、炎症状態に依存するものであり、休止性もしくは完全活性化小グリア細胞と比較して高レベルのCB₂が初回刺激を受けた増殖性で移動性の小グリア細胞において認められる（Carlisle, S. J., et al. *Int. Immunopharmacol.*, 2002, 2, 69）。神経炎症は、小グリア細胞の形態に多くの変化を誘発し、エンドカンナビノイド系のCB₂受容体および他の要素の上昇がある。神経炎症は、いくつかの神経変性疾患で起こり、小グリア細胞CB₂受容体の誘発が認められている（Carrier, E. J., et al., *Current Drug Targets-CNS&Neurological Disorders*, 2005, 4, 657-665）。従って、CB₂リガンドは、神経炎症の治療において臨床的に有用となり得る。

10

【0123】

多発性硬化症は、脱髄および軸索損傷によってニューロンがインパルスを伝える能力が障害されているCNSの一般的な免疫介在疾患である。脱髄は、慢性炎症の結果として起こり、最終的には予想できない形で変化し、一般的には加齢とともに悪化する広範囲の臨床症状に至る。それには、疼痛性筋痙攣、振戦、運動失調、運動麻痺、括約筋機能障害および言語障害などがある（Pertwee, R. G., *Pharmacol. Ther.* 2002, 95, 165-174）。CB₂受容体は、実験的自己免疫脳炎（EAE）時に活性化小グリア細胞で上昇する（Maresz, K., et al., *J. Neurochem.* 2005, 95, 437-445）。CB₂受容体活性化は、白血球などの炎症細胞のCNS中への召集を防止し（Ni, X., et al., *Multiple Sclerosis*, 2004, 10, 158-164）、多発性硬化症進行における非常に重要な特徴である実験的な進行性脱髄において保護的役割を果たす（Arevalo-Martin, A.; et al., *J. Neurosci.*, 2003, 23 (7), 2511-2516）。従って、CB₂受容体調節剤は、脱髄性の病気へのユニークな治療を提供するものである。

20

【0124】

アルツハイマー病は、最も一般的な形態の老人性認知症の主因である慢性神経変性障害である。最近の研究で、CB₂受容体発現がアルツハイマー病患者の脳から神経突起プラーク関連小グリア細胞に上昇があることが明らかになっている（Benito, C, et al., *J. Neurosci.*, 2003, 23 (35), 11136-11141）。CB₂作働薬JWH-133をイン・ビトロで投与するとβ-アミロイド誘発小グリア細胞活性化および神経毒性が抑止され、それらの効果はCB₂拮抗薬SR144528によって遮断することができる（Ramirez, B. G., et al., *J. Neurosci.* 2005, 25 (8), 1904-1913）。CB₂調節剤は、抗炎症作用と神経保護作用の両方を有することから、神経炎症の治療およびアルツハイマー病の進行に関連する神経保護を提供する上で臨床的に有用である。

30

【0125】

上皮CB₂受容体発現のレベル上昇がヒト炎症性腸疾患組織で認められる（Wright, K., et al., *Gastroenterology*, 2005, 129, 437-453）。ラットにおいて内毒素炎症を誘発した後に、CB₂受容体の活性化によって正常な消化管通過が再確立された（Mathison, R., et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142, 1247-1254）。ヒト結腸上皮細胞系におけるCB₂受容体活性化によって、TNF-α誘発インターロイキン-8（IL-8）放出が阻害された（Ihenetu, K. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 458, 207-215）。好中球化学誘引物質IL-8などの上皮から放出されるケモカイン類が、炎症性腸疾患で上昇する（Warhurst, A. C, et al., *Gut*, 1998, 42, 208-213）。従って、CB₂受容体調節剤の投与は、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、分泌性下痢、潰瘍性大腸炎、クローン病

40

50

および逆流性食道炎（GERD）など（これらに限定されるものではない）の消化管の炎症および障害の治療における新規なアプローチを代表することができる。

【0126】

肝線維症は、慢性肝臓損傷に対する応答として起こり、最終的に肝硬変に至るもので、肝硬変は門脈圧亢進症、肝不全および肝細胞癌の重度の合併症による世界的に主要な健康上の問題となっている（Lotersztajn, S., et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2005, 45, 605-628）。CB₂受容体は正常なヒト肝臓では検出されなかったが、CB₂受容体は肝硬変患者からの肝臓生検検体で発現された。培養肝臓筋線維芽細胞でのCB₂受容体の活性化によって、強力な抗線維形成効果が生じた（Julien, B., et al., Gastroenterology, 2005, 128, 742-755）。さらに、CB₂ノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して四塩化炭素の慢性投与後に、亢進した肝線維症を発症した。CB₂受容体調節剤の投与は、肝線維症の治療におけるユニークなアプローチを代表することができる。

10

【0127】

咳は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、ウィルス感染および肺線維症などの多くの炎症性肺疾患の主要かつ持続的な症状である（Patel, H. J., et al., Brit. J. Pharmacol., 2003, 140, 261-268）。最近の研究で、気道におけるニューロンCB₂受容体の存在を示す証拠が得られており、咳抑制におけるCB₂受容体活性化に関する役割が明らかになっている（Patel, H. J., et al., Brit. J. Pharmacol., 2003, 140, 261-268 and Yoshihara, S., et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2004, 170, 941-946）。外因性および内因性の両方のカンナビノイドリガンドが、CB₂受容体を介してのC-線維の活性化を阻害し、気道組織における神経原性炎症反応を軽減する（Yoshihara, S., et al., J. Pharmacol. Sci. 2005, 98(1), 77-82; Yoshihara, S., et al., Allergy and Immunology, 2005, 138, 80-87）。従って、CB₂選択的調節剤は、肺炎症、慢性咳および喘息、慢性閉塞性肺疾患および肺線維症など（これらに限定されるものではない）の各種気道炎症疾患の治療において鎮咳薬として有用となり得る。

20

30

【0128】

骨量密度に対してかなりの遺伝的寄与があり、CB₂受容体遺伝子がヒト骨粗鬆症に関連している（Karsak, M., et al., Human Molecular Genetics, 2005, 14(22), 3389-3396）。破骨細胞および骨芽細胞が、骨の吸収と合成が関与する再構築と呼ばれるプロセスを介して骨の構造および機能の維持において大きく寄与している（Boyle, W. J., et al., Nature, 2003, 423, 337-342）。CB₂受容体発現が、破骨細胞および骨芽細胞前駆細胞上で検出されており、マウスにおけるCB₂作働薬の投与によって、骨形成における用量依存的上昇が生じた（Grotenhermen, F. and Muller-Vahl, K., Expert Opin. Pharmacother., 2003, 4(12), 2367-2371）。CB₂選択的逆作働薬SR144528などのカンナビノイド逆作働薬が、破骨細胞活性および閉経後骨粗鬆症に関するモデルであるマウスでの逆卵巣切除誘発骨損失を阻害することが明らかになっている（Ralston, S. H., et al., Nature Medicine, 2005, 11, 774-779）。従って、CB₂調節剤は、骨粗鬆症、骨関節炎および骨障害の治療および予防において有用となり得る。

40

【0129】

アテローム性動脈硬化は慢性炎症疾患であり、心疾患および卒中の第一の原因である。CB₂受容体がヒトおよびマウスの両方のアテローム斑で検出されている。アポリポタンパク質Eノックアウトマウスで比較的低用量のTHCを投与することで、アテローム性動

50

脈硬化症の進行が遅延され、これらの効果はCB₂選択的拮抗薬SR144528によって阻害された(Steffens, S., et al., Nature, 2005, 434, 782-786)。従って、CB₂受容体で活性を有する化合物は、アテローム性動脈硬化の治療において臨床的に有用となり得る。

【0130】

CB₂受容体は、免疫系の悪性細胞上で発現され、アポトーシスを誘発するためのCB₂受容体ターゲティングが、免疫系の悪性腫瘍を治療する上での新規なアプローチを構成し得る。選択的CB₂作働薬は、悪性神経膠腫(Sanchez, C, et al., Cancer Res., 2001, 61, 5784-5789)、皮膚癌(Casanova, M. L., et al., J. Clin. Invest., 2003, 111, 43-50)およびリンパ腫(McKallip, R. J., et al., Blood, 2002, 15(2), 637-634)の退行を誘発する。従って、CB₂調節剤は、免疫起源の腫瘍に対する抗癌剤として有用となり得る。

【0131】

CB₂受容体の活性化が、虚血および再灌流の有害効果に対して心臓を保護することが明らかになっている(Lepicier, P., et al., Brit. J. Pharm. 2003, 139, 805-815; Bouchard, J.-F., et al., Life Sci. 2003, 72, 1859-1870; Filippio, C. D., et al., J. Leukoc. Biol. 2004, 75, 453-459)。従って、CB₂調節剤は、心血管疾患ならびに心筋梗塞進行の治療または予防において有用となり得る。

【0132】

医薬組成物における有効成分の実際の用量レベルを変動させて、特定の患者、組成物および投与形態において所望の治療応答を得る上で有効な活性化合物量を得るようにすることができる。選択される用量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、治療期間、治療対象の状態の重度、治療を受ける患者の状態および病歴によって決まる。しかしながら、所望の治療効果を得るのに必要なレベルより低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の効果が得られるまで用量を徐々に増加させることは、当業界の技術の範囲内である。ある種の医学的状態の治療では、所望の治療応答を得る上で、本発明の化合物の反復投与または慢性投与が必要となる場合がある。「反復投与または慢性投与」とは、数日、数週間、数ヶ月またはそれより長い期間にわたり、1日1回(すなわち毎日)または間歇的(すなわち、毎日ではない)での化合物の投与を指す。特に、慢性疼痛状態の治療では、当該化合物のそのような反復投与または慢性投与が必要となる可能性がある。反復投与または慢性投与すると、投与される化合物がより有効となって、反復投与または慢性投与時の治療上有効な用量が、単回投与からの治療上有効な用量より低くなる可能性がある。

【0133】

本発明の化合物は、1以上の製薬上許容される担体と組み合わせて対象化合物を含む医薬組成物として投与することもできる。化合物の「治療上有効量」という表現は、あらゆる医学的処置に適用可能な妥当な利益/リスク比で、障害を治療する上で十分な量の化合物を意味する。しかしながら、化合物および組成物の総1日用量は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医が決定することは明らかであろう。特定の患者における具体的な治療上有効な用量レベルは、治療対象の障害およびその障害の重度;使用する具体的な化合物の活性;使用する具体的な組成物;患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事;使用される具体的な化合物の投与時刻、投与経路および排泄速度;投与の期間;使用される具体的な化合物との併用もしくは同時に使用される薬剤;ならびに医学の分野で公知の同様の要素などの各種要素によって決まるものである。例えば、所望の治療効果を得るのに必要なレベルより低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の効果が得られるまで用量を徐々に増加させることは、当業界の技術の範囲内である。

【0134】

本明細書に記載の化合物は、単独で投与することができるか、1以上の本発明の他の化

合物と組み合わせて、または1以上の別の医薬と組み合わせて（すなわち併用投与）投与することができる。例えば、1以上の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を、1以上の鎮痛薬（例：アセトアミノフェン、モルヒネなど（これらに限定されるものではない）のオピオイド）もしくは1以上の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）またはそれらの組み合わせと併用投与することができる。NSAIDの例としては、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナル（diflusal）、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン（nitroflurbiprofen）、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンおよびゾメピラクなどがあるが、これらに限定されるものではない。ある種の実施形態において、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）はイブプロフェンである。併用療法には、1以上の本発明の化合物および1以上の別の医薬を含む単一の医薬製剤の投与、ならびに本発明の化合物および別の各医薬のそれ自体の別個の医薬製剤での投与などがある。例えば、本発明の化合物および1以上の別の医薬を、錠剤もしくはカプセルのような各有効成分の比が固定されている単一の経口製剤組成物で患者と一緒に投与することができるか、各薬剤を別個の経口製剤で投与することができる。

10

【0135】

別個の製剤を用いる場合、本発明の化合物および1以上の別の医薬を、実質的に同じ時点で（例えば、同時投与）または別々に時間をずらして（例えば、順次）投与することができる。

20

【0136】

ヒトその他の動物に対して投与される本発明の化合物の総1日用量は、約0.01mg/kgから約100mg/kgの範囲である。より好ましい用量は、約0.03mg/kgから約30mg/kgの範囲とすることができる。所望に応じて、その有効1日用量を、投与に関して複数の用量に分割することができる。結果的に、単一用量組成物には、1日用量を構成する量またはその部分量を含有させることができる。有効1日用量が治療期間に応じて変わり得ることは明らかである。

【0137】

30

e. 医薬組成物

本明細書においてはさらに、1以上の製薬上許容される担体とともに製剤された本発明の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。

【0138】

別の態様は、本明細書に記載の1以上の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物および1以上の製薬上許容される担体を、単独または1以上の鎮痛薬（例：アセトアミノフェン）と組み合わせて、または1以上の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）またはそれらの組み合わせと組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0139】

40

本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の哺乳動物に、経口投与、直腸投与、非経口投与、大槽内投与、腔投与、腹腔内投与、局所投与（例えば粉剤、軟膏もしくは滴剤による）、口腔内投与することができるか、経口もしくは鼻腔内噴霧剤として投与することができる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、静脈、筋肉、腹腔内、皮下および関節内注射および注入を含む投与方式を指す。

【0140】

本明細書で使用される「製薬上許容される担体」という用語は、あらゆる種類の無毒性で不活性の固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、カプセル形成材料または製剤助剤を意味する。製薬上許容される担体として使用可能な材料の例を一部挙げると、乳糖、グルコースおよびショ糖などの糖類しかし、これらに限定されない）；デンプン、例えばト

50

ウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン（これらに限定されるものではない）；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体（これらに限定されるものではない）；トラガカントガム粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ロウなどの賦形剤（これらに限定されるものではない）；落花生油、綿実油、紅花油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などのオイル類（これらに限定されるものではない）；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類（これらに限定されるものではない）；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤（これらに限定されるものではない）；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝溶液、ならびに製剤者の判断に従って、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒性で適合性の潤滑剤（これらに限定されるものではない）、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤がある。

10

【0141】

非経口注射用の医薬組成物には、製薬上許容される無菌の水系もしくは非水系溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、ならびに使用直前に無菌注射用溶液もしくは分散液で再生する無菌粉剤などがある。好適な水系および非水系の担体、希釈剤、溶媒または媒体の例には、水、エタノール、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、植物油（オリーブ油など）、注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）およびこれらの好適な混合物などがある。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティング材の使用により、分散液の場合には必要粒径の維持により、そして界面活性剤の使用によって維持することができる。

20

【0142】

これらの組成物は、保存剤、湿展剤、乳化剤および分散剤などの補助剤も含有し得る。微生物の活動防止は、各種の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含有させることによって確保することができる。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を含めることが望ましい場合もある。モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含有させることで、注射用医薬製剤の長期吸収をもたらすことができる。

【0143】

場合によっては、薬物の作用を持続させるために、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶材料もしくは非晶質材料の懸濁液を用いることで行うことができる。この時、薬物の吸収速度は、その溶解速度によって決まり、その溶解速度は結晶の大きさおよび結晶形態によって決まり得る。あるいは、オイル媒体に薬物を溶解または懸濁させることによって、非経口製剤の遅延吸収が行われる。

30

【0144】

注射用デポー製剤は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中の薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。ポリマーに対する薬物の比率および利用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生体分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）類およびポリ（無水物）などがある。デポー注射製剤は、身体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を閉じ込めることによって調製される。

40

【0145】

注射用製剤は、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用直前に無菌水その他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散させることができる無菌固体組成物の形態で滅菌剤を配合することによって滅菌することができる。

【0146】

経口投与用の固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および粒剤などがある。こうした固体製剤では、活性化合物を、少なくとも1種類の不活性な製薬上許容される担体も

50

しくは賦形剤、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二ナトリウムおよび／または a) デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤； b) カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖およびアカシアなどの結合剤； c) グリセリンなどの保湿剤； d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤； e) パラフィンなどの溶解遅延剤； f) 4 級アンモニウム化合物などの吸収促進剤； g) セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセリンなどの湿展剤； h) カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤； および i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、ならびにこれらの混合物と混合することができる。カプセル、錠剤および丸薬の場合には、製剤は緩衝剤の含むこともできる。

10

【0147】

ラクトースまたは乳糖のような担体ならびに高分子量ポリエチレングリコール類などを使用する軟および硬充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として、同様の種類の固体組成物を利用することもできる。

【0148】

コーティング剤およびシェル剤、例えば腸溶コーティング剤および医薬製剤の分野において公知である他のコーティング剤を用いて、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および粒剤の固体製剤を製造することができる。これらは、場合により不透明化剤を含有してもよく、場合によっては遅延的に腸管のある部分のみで、またはその部分で優先的に有効成分を放出するような組成のものであってもよい。使用することができる包埋組成物の例には、高分子物質およびロウ類などがある。

20

【0149】

活性化合物は、適切な場合には上述の担体のうちの 1 種類以上とともにマイクロカプセル化形態としたものであることもできる。

【0150】

経口投与用の液体製剤には、製薬上許容される乳濁剤、液剤、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤などがある。活性化合物に加えて、液体製剤は、例えば水その他の溶媒、可溶化剤および乳化剤などの当業界で一般に使用される不活性希釈剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール類およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有してもよい。

30

【0151】

不活性希釈剤に加えて、前記経口組成物は、湿展剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの補助剤も含有し得る。

【0152】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル類、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカントおよびこれらの混合物のような懸濁剤を含有することができる。

40

【0153】

好ましくは、直腸投与または腔投与用の組成物は、室温では固体であるが体温では液体であることから、直腸もしくは腔腔内で融解して活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールもしくは坐剤ワックスなどの好適な非刺激性担体と本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

【0154】

本発明の化合物は、リボソームの形態で投与することもできる。当業界で公知のように

50

、リポソームは、リン脂質その他の液体物質から誘導される。リポソームは、水系媒体に分散されている単ラメラまたは多ラメラ水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができる無毒性で生理的に許容される代謝可能な脂質であればいかなるものも使用可能である。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤などを含有することができる。好ましい液体は、別個にまたは一緒に使用される天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリン類（レシチン類）である。

【0155】

リポソームを形成するための方法は当業界で公知である（例えば、Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq. 参照）。

10

【0156】

局所投与用の製剤には、粉剤、噴霧剤、軟膏および吸入剤などがある。活性化合物を、滅菌条件下で製薬上許容される担体および要求され得る必要な保存剤、緩衝液もしくは推進剤と混合することができる。眼科用製剤、眼軟膏、粉剤および液剤も本発明の範囲に含まれることが想到される。

【0157】

当該化合物は、無機酸もしくは有機酸から誘導される製薬上許容される塩の形態で用いることができる。「製薬上許容される塩」という表現は、妥当な医学的判断の範囲内で、不適当な毒性、刺激、アレルギー応答などを生じることなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比を有する塩を指す。

20

【0158】

製薬上許容される塩は当業界では公知である。例えば、バージラ（S. M. Berge et al.）は、報告（J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1 et seq.）で製薬上許容される塩について記載している。その塩は、化合物の最終単離および精製時にイン・サイトで、あるいは遊離塩基官能基を好適な有機酸と別個に反応させることで製造することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イソチオン酸塩）、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩（palmitoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。さらに、塩基性窒素含有基を、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなど（これらに限定されるものではない）のハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルなどの硫酸ジアルキル；塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなど（これらに限定されるものではない）の長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのハロゲン化アリールアルキルその他の薬剤を用いて4級化することができる。そうすることで、水溶性または油溶性あるいは水分散性または油分散性の製剤が得られる。製薬上許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびに酢酸、フマル酸、マレイン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸などがある。

30

40

【0159】

カルボン酸含有部分を、製薬上許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの好適な塩基と、あるいはアンモニアまたは有機1級、2級もしくは3級アミンと反応させることで、化合物の最終単離および精製時にイン・サイトで塩基付加塩を製

50

造することができる。製薬上許容される塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩など（これらに限定されるものではない）のアルカリ金属またはアルカリ土類金属系の陽イオンならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミンなどの無毒性の４級アンモニアおよびアミン陽イオンなどがあるが、これらに限定されるものではない。塩基付加塩形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンなどがある。

【0160】

本明細書で用いられる「製薬上許容されるプロドラッグ」または「プロドラッグ」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを起こすことなく、ヒトおよびそれより下等な動物の組織と接触する使用に好適であり、妥当な利益／リスク比を有し、所期の用途に有効である本発明の化合物のプロドラッグを表す。

【0161】

本発明では、合成手段によって形成されるか、プロドラッグのイン・ビボ生体内変換によって形成される本発明の化合物が想到される。

【0162】

当該化合物は、非溶媒和型、ならびに半水和物などの水和型などの溶媒和型で存在することができる。一般に、特に水およびエタノールなどの製薬上許容される溶媒との溶媒和型は、本発明に関しては非溶媒和型と等価である。

【0163】

f. 一般合成

合成プロセスまたは代謝プロセスによって製造した場合の本明細書に記載の化合物は、本願の範囲に包含される。代謝プロセスによる化合物の製造には、ヒトまたは動物身体で起こるもの（イン・ビボ）またはイン・ビトロで起こるプロセスなどがある。

【0164】

当該化合物は、この種類の化合物の製造に関して公知の各種方法によって製造することができる。例えば、別段の断りがない限り、基 A^1 、 X^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x および z が「要旨」に記載の意味を有する本発明の化合物は、図式 1 から 5 に示した方法に従って合成することができる。

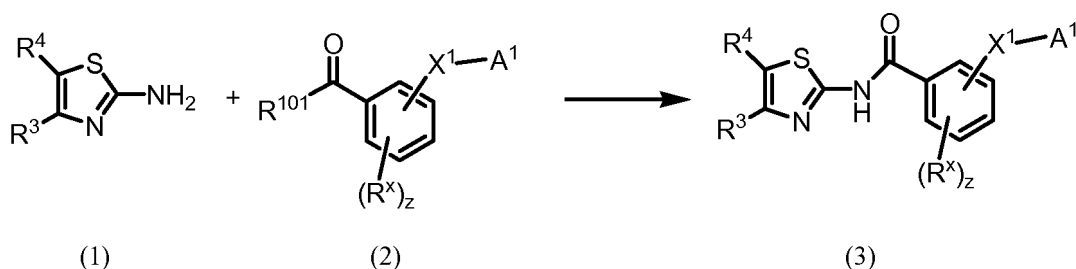
【0165】

下記の図式および実施例の説明に使用した略称は、 $dppf = 1, 1'$ -ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン； $DMF = N$ ， N -ジメチルホルムアミド； $DMSO =$ ジメチルスルホキシド、 $EtOAc =$ 酢酸エチル、 $Et_3N =$ トリエチルアミン、 $MeOH =$ メタノールおよび $THF =$ テトラヒドロフランである。

【0166】

【化 4】

図式 1



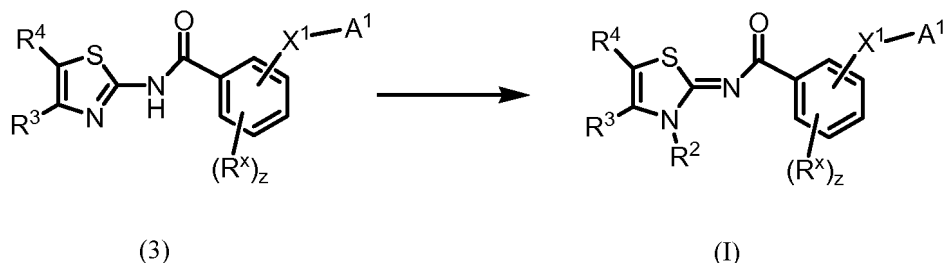
図式 1 に示したように、当業者に公知のカップリング条件下に式 (2) の化合物 (R^{101} はクロロまたは $-OH$ である。) で処理した場合に、アミン基を含む式 (1) の化合物から、式 (3) の化合物が得られる。 R^{101} がクロロである式 (2) の化合物と式 (1) の化合物の反応の代表的な条件には、0 から 30℃ で 8 から 24 時間にわたるジソ

プロピルエチルアミンなど（これらに限定されるものではない）の塩基の存在下でのクロロホルム、ジクロロメタンまたはTHFなどの溶媒中でのそれら化合物の等モル量混合物の攪拌などがあるが、それに限定されるものではない。R¹⁰¹が-OHである式（2）の化合物と式（1）の化合物の酸カップリング条件には、THF、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、ピリジンおよびクロロホルムなど（これらに限定されるものではない）の溶媒中、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンなど（これらに限定されるものではない）の塩基の存在下または非存在下に、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール（HOAT）または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt）など（これらに限定されるものではない）のカップリング補助剤とともにビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロライド（BOPCl）、1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ポリマー担持1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（PS-DCC）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）などのカップリング試薬と化合物との等モル量混合物を攪拌するものなどがある。代表的な反応は0から65℃で行うことができるか、マイクロ波リアクタで実施することでカップリングを促進しても良い。

【0167】

【化5】

図式2

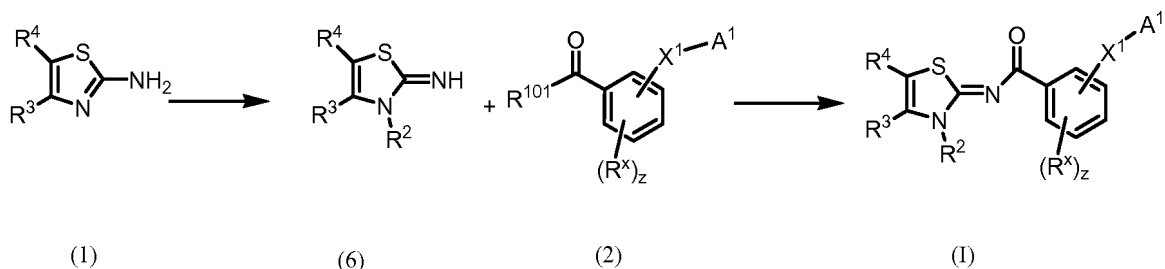


図式2に示したように、式（3）の化合物は式（I）の化合物に変換することができる。代表的な条件には、DMF中0℃での式（3）の化合物の水素化ナトリウムによる処理とそれに続くR²-Y（Yはクロロ、ブロモ、ヨード、メシルまたはトリフレートである。）などの試薬の添加などがあるが、これらに限定されるものではない。あるいは、THFおよびDMFの混合液中の水酸化カリウムまたはカリウムtert-ブトキシドなどの他の塩基と、それに続くR²-Yによる処理によっても、式（I）の化合物が得られる。化合物（3）は、相間移動条件を用いて、例えば炭酸カリウムなどの塩基およびテトラブチルアンモニウムヨージド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムヨージドなどの相間移動剤の存在下に、化合物（3）を式のR²-Y化合物とトルエン中で還流させることで、化合物（I）に変換することができる。

【0168】

【化6】

図式3



10

20

30

40

50

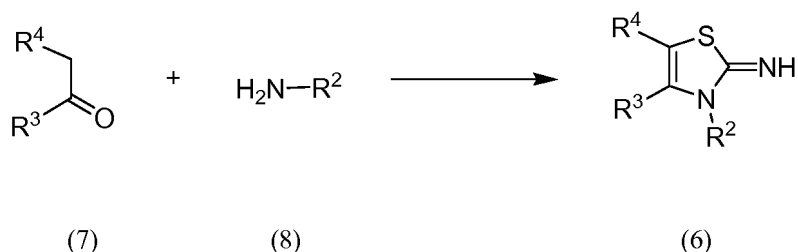
あるいは、式（１）の化合物は、図式３に示した方法に従って製造することもできる。式（１）の化合物をDMF中0℃で水素化ナトリウムによって処理し、次に R^2-Y （ R^2 は式（１）で定義の通りであり、Yはクロロ、ブロモ、ヨード、トシル、メシルまたはトリフレートである。）などの試薬を加えると、式（６）の化合物が得られる。あるいは、式（１）の化合物を無希釈で、または式 R^2-Y の化合物との混合を促進するために最小量の溶媒の存在下に加熱して、式（６）の化合物を得ることができる。式（６）の化合物は、塩または遊離塩基として単離することができる。図式１に示したカップリング条件下に式（６）の化合物を R^{10} がクロロまたは-OHである式（２）の化合物で処理することで、式（１）の化合物が得られる。

【０１６９】

【化７】

10

図式４



20

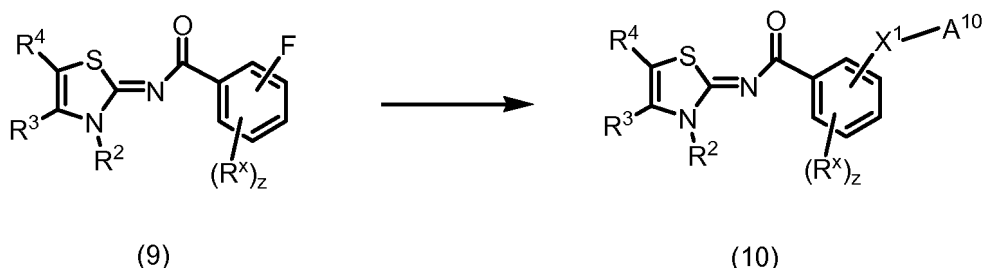
図式４に示した手順に従って、式（６）の化合物を製造することができる。アセトニトリル、テトラヒドロフランまたは塩化メチレンなど（これらに限定されるものではない）の溶媒中、4 Å モレキュラーシーブスなど（これらに限定されるものではない）の脱水剤の存在下に１から２４時間にわたって室温でアミノ化合物（８）とカルボニル化合物（７）を反応させ、次にチオシアン酸カリウムおよびヨウ素を加えて約50℃で約４から２４時間加熱することで、化合物（６）を得ることができる。

【０１７０】

【化８】

30

図式５



式（９）の化合物は、図式１から４に示した方法に従って製造することができる。 X^1 がOまたはN(H)である式（１０）の化合物は、式（９）の化合物から、テトラヒドロフランまたはN,N-ジメチルホルムアミドなど（これらに限定されるものではない）の溶媒中、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドまたは水素化ナトリウムなど（これらに限定されるものではない）の塩基の存在下に HX^1-A^{10} と反応させることで製造することができる（ A^{10} は A^1 であるか A^1 中に存在する官能基に結合している好適な保護基を含む A^1 の誘導体である。）。保護基を含む基 A^{10} に関して、そのような基は、当業者に公知である化学的技術を用いて脱離させることができる。その例は、グリーンらの著作（T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)；参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。）にある。保護基の脱離後、アルキル化、アシル化、還元的

40

50

アミノ化、スルホニル化、酸化、還元などの当業者には公知の標準的な化学的技術を用いて、分子を本発明の化合物にさらに変換することができる。

【0171】

合成図式および実施例の部で示されている具体的な実施例は例示的なものであり、添付の特許請求の範囲で定義されている本発明の範囲を限定するものと読むものではないことは明らかであろう。合成方法の別形態、変形形態および均等物ならびに具体的な実施例はいずれも、特許請求の範囲に含まれるものである。

【0172】

各個々の段階についての至適な反応条件および反応時間は、用いられる特定の反応ならびに使用される反応物中に存在する置換基に応じて変わり得る。別段の断りがない限り、溶媒、温度および他の反応条件は、当業者であれば容易に選択することができる。具体的な手順を実施例の部に提供している。反応は、従来の方法で後処理することができ、例えば残留物から溶媒を除去し、結晶化、蒸留、抽出、磨砕およびクロマトグラフィーなど（これらに限定されるものではない）の当業界で公知の方法に従ってさらに精製することで行うことができる。別段の記載がない限り、原料および試薬は市販されているか、化学文献に記載の方法を用いて市販の材料から当業者が製造することができる。

【0173】

反応条件、試薬および合成手順の適切な操作、反応条件に適合できない化学官能基の保護とその方法の反応手順中の好適な時点での脱保護などの通常の実験法は、本発明の範囲に含まれるものである。好適な保護基ならびにそのような好適な保護基を用いる各種置換基の保護および脱保護の方法は当業者には公知である。その例は、グリーンらの著作（T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed), John Wiley & Sons, NY (1999)）（参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものとする）に記載されている。本発明の化合物の合成は、上記で記載の合成図式および具体的実施例に記載の方法と同様の方法によって行うことができる。

【0174】

原料が市販されていない場合は、標準的な有機化学的技術、既知で構造的に類似した化合物の合成に類似した技術、または上記の図式または合成例の部に記載の手順に類似の技術から選択される手順によって製造することができる。

【0175】

光学活性型の化合物が必要とされる場合には、光学活性原料（例えば、好適な反応段階の不斉誘導によって製造される）を用いて本明細書に記載の手順のいずれかを行うことで、あるいは標準的な手順（クロマトグラフィー分離、再結晶または酵素分割など）を用いる化合物または中間体の立体異性体の混合物の分割によってそれを得ることができる。

【0176】

同様に、本発明の化合物の純粋な幾何異性体が必要とされる場合、原料として純粋な幾何異性体を用いて上記のいずれかの手順を行うことで、あるいはクロマトグラフィー分離などの標準的な手順を用いて化合物および中間体の幾何異性体の混合物を分割することでそれを得ることができる。

【実施例】

【0177】

g. 実施例

（実施例1）

2-[(2R)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1A

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-フルオロ-5-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) ベンズアミド

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の実施例 22A (3.0 g、8.15 mmol) およびトリエチルアミン (3.41 mL、24.44 mmol) に、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロライド (1.481 mL、9.78 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水および CH₂Cl₂ (100 mL/100 mL) を加え、有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、10% から 50% 勾配での EtOAc/ヘキサン) によって、標題化合物 2.9 g (83%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s、9H)、1.60–2.01 (m、4H)、3.60–3.71 (m、1H)、3.74–3.87 (m、1H)、4.18–4.40 (m、3H)、7.35 (s、1H)、7.47–7.59 (m、1H)、7.88–7.97 (m、1H)、8.31 (dd、J=6.74、2.78 Hz、1H) ; MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺。

10

【0178】

実施例 1 B

(2R)-2-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

THF (10 mL) 中の実施例 1A (430 mg、1.0 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (192 mg、2.0 mmol) および (R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (374 mg、2.0 mmol) を室温で 1 時間反応させた。飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc によって抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、5% から 40% 勾配での EtOAc/ヘキサン) によって、標題化合物 484 mg (81%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.33–1.37 (m、9H)、1.40 (s、9H)、1.59–2.40 (m、6H)、3.68–3.92 (m、5H)、4.08–4.31 (m、2H)、4.39–4.56 (m、3H)、6.86 (s、1H)、7.10 (d、J=8.33 Hz、1H)、7.58 (dd、J=8.72、2.78 Hz、1H)、8.15 (d、J=2.38 Hz、1H) ; MS (ESI) m/z 598 (M+H)⁺。

20

30

【0179】

実施例 1 C

2-[(2R)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1B (472 mg、0.79 mmol) および 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (608 μL、7.9 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) および CH₂Cl₂ (20 mL) を加えた。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。勾配フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、5% から 30% 溶媒 A/EtOAc、溶媒 A:MeOH (10):Et₃N (1)) によって、標題化合物 330.5 mg (84%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H)、1.56–2.00 (m、4H)、2.03–2.34 (m、2H)、3.23–3.35 (m、2H)、3.59–3.71 (m、2H)、3.74–3.83 (m、2H)、4.03–4.34 (m、5H)、7.27 (s、1H)、7.32 (d、J=8.81 Hz、1H)、7.75 (dd、J=8.98、2.20 Hz、1H)、7.98 (d、J=2.37 Hz、1H) ; MS (ESI) m/z 498 (M+H)⁺。

40

【0180】

(実施例 2)

50

2-[(2S)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 2 A

(2S)-2-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

THF (10 mL) 中の (S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (374 mg、2.0 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (192 mg、2.0 mmol) の混合物を環境温度で 10 分間攪拌し、次に実施例 1 A (430 mg、1.0 mmol) を加えた。混合物をさらに 1 時間攪拌し、LC/MS によってモニタリングした。飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc によって抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、5% から 30% 溶媒 A/EtOAc、溶媒 A:MeOH (10)=Et₃N (1)) によって、標題化合物 538 mg (90%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.29-1.32 (m、9H)、1.37 (s、9H)、1.51-2.31 (m、6H)、3.42-3.85 (m、5H)、4.06-4.30 (m、3H)、4.42-4.45 (m、2H)、4.70-4.74 (m、1H)、7.20-7.37 (m、2H)、7.74 (dd、J=8.92、2.18 Hz、1H)、7.99 (d、J=2.38 Hz、1H); MS (ESI) m/z 598 (M+H)⁺。

10

20

【0181】

実施例 2 B

2-[(2S)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の実施例 2 A (478 mg、0.8 mmol) および 2,2-トリフルオロ酢酸 (616 μL、8.0 mmol) の混合物を環境温度で終夜攪拌した。飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) を加え、次に CH₂Cl₂ (30 mL) を加えた。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。勾配フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5% から 30% (Et₃N:MeOH、1:10)/EtOAc) による精製によって、標題化合物 340 mg (85%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H)、1.55-1.98 (m、4H)、2.04-2.34 (m、2H)、3.25-3.51 (m、1H)、3.59-3.87 (m、4H)、4.01-4.39 (m、6H)、7.26 (s、1H)、7.32 (d、J=8.73 Hz、1H)、7.74 (dd、J=8.73、2.78 Hz、1H)、7.98 (d、J=2.38 Hz、1H); MS (ESI) m/z 498 (M+H)⁺。

30

【0182】

(実施例 3)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

MeOH (6 mL) 中の実施例 2 B (200 mg、0.4 mmol) および酢酸ナトリウム (33 mg、0.4 mmol) に、ホルムアルデヒド (48.3 mg、1.6 mmol) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (341 mg、1.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ で反応停止し、CH₂Cl₂ によって抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、EtOAc/MeOH/Et₃N (90:10:0.5)) によって、標題化合物 187 mg (91%) を得た。¹H NM

40

50

R (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H)、1.56–2.02 (m、6H)、2.21 (s、3H)、2.65–2.80 (m、1H)、3.11–3.25 (m、2H)、3.58–3.85 (m、2H)、3.97–4.37 (m、5H)、7.16–7.33 (m、2H)、7.73 (dd、J=8.73、2.38 Hz、1H)、7.93 (d、J=2.38 Hz、1H)；MS (ESI) m/z 512 (M+H)⁺。

【0183】

(実施例4)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

実施例4A

(2S)-2-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例1Bの方法を用い、実施例1Aおよび(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから標題化合物を収率83%で製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.36 (s、9H)、1.43 (m、9H)、1.52–1.70 (m、6H) 1.73–1.94 (m、2H)、1.96–2.13 (m、2H)、2.80–2.95 (m、1H)、3.71–3.91 (m、2H)、3.96–4.30 (m、5H)、4.34–4.46 (m、1H)、4.57 (dd、J=8.48、4.75 Hz、1H)、6.85–6.90 (m、1H)、7.26 (s、1H)、7.59 (dd、J=8.99、2.20 Hz、1H)、8.12 (d、J=2.03 Hz、1H)；MS (ESI) m/z 626 (M+H)⁺。

20

【0184】

実施例4B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

実施例1Cの方法を用い、実施例4Aから標題化合物を収率91%で製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.01–1.39 (m、3H)、1.33 (s、9H)、1.45–2.01 (m、8H)、2.56 (d、J=2.78 Hz、1H)、2.80–2.90 (m、1H)、2.96 (d、J=11.50 Hz、1H)、3.61–3.70 (m、1H)、3.74–3.92 (m、2H)、4.04–4.13 (m、1H)、4.17–4.33 (m、3H)、7.25–7.33 (m、2H)、7.74 (dd、J=8.72、2.38 Hz、1H)、8.02 (d、J=2.38 Hz、1H)；MS (ESI) m/z 526 (M+H)⁺。

【0185】

(実施例5)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

実施例3に記載の方法を用い、実施例4Bから標題化合物を収率90%で製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.10–1.30 (m、2H)、1.32 (s、9H)、1.36–2.08 (m、9H)、2.17–2.30 (m、4H)、2.67–2.78 (m、1H)、3.59–3.72 (m、1H)、3.74–3.83 (m、1H)、3.93 (dd、J=9.91、5.95 Hz、1H)、4.16–4.33 (m、4H)、7.23–7.33 (m、2H)、7.73 (dd、J=8.92、2.58 Hz、1H)、7.94 (d、J=2.38 Hz、1H)；MS (E

50

S I) m/z 540 ($M+H$)⁺。

【0186】

(実施例6)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例6A

(2R)-2-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例1Bの方法を用い、実施例1Aおよび(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから標題化合物を収率90%で製造した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ ppm 1.36(s、9H)、1.40-1.45(m、9H)、1.50-1.66(m、6H) 1.73-1.90(m、2H)、1.92-2.10(m、2H)、2.80-2.95(m、1H)、3.71-3.91(m、2H)、3.96-4.30(m、5H)、4.34-4.46(m、1H)、4.57(dd、J=8.48、4.75Hz、1H)、6.85-6.90(m、1H)、7.23(s、1H)、7.59(dd、J=8.99、2.20Hz、1H)、8.12(d、J=2.03Hz、1H)；MS(ESI) m/z 626 ($M+H$)⁺。

【0187】

実施例6B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1Cの方法を用い、実施例6Aから標題化合物を収率93%で製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.99-1.30(m、3H)、1.32(s、9H)、1.44-2.00(m、7H)、2.33(s、1H)、2.52-2.61(m、1H)、2.78-2.90(m、1H)、2.95(d、J=11.90Hz、1H)、3.60-3.70(m、1H)、3.73-3.91(m、2H)、4.07(dd、J=9.52、4.76Hz、1H)、4.18-4.34(m、3H)、7.25-7.33(m、2H)、7.74(dd、J=8.92、2.58Hz、1H)、8.01(d、J=2.38Hz、1H)；MS(ESI) m/z 526 ($M+H$)⁺。

【0188】

(実施例7)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例3の方法を用い、実施例6Bから標題化合物を収率90%で製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.15-1.32(m、2H)、1.32(s、9H)、1.37-2.07(m、9H)、2.17-2.32(m、4H)、2.73(dd、J=7.34、3.77Hz、1H)、3.66(t、J=7.34Hz、1H)、3.71-3.85(m、1H)、3.93(dd、J=10.11、5.75Hz、1H)、4.13-4.34(m、4H)、7.20-7.38(m、2H)、7.73(dd、J=8.92、2.58Hz、1H)、7.94(d、J=2.38Hz、1H)；MS(ESI) m/z 540 ($M+H$)⁺。

【0189】

(実施例8)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-

イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2R) - 1 -
メチルアゼチジン-2-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 3 の方法を用い、実施例 1 C から標題化合物を収率 88% で製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 9H), 1.53 - 2.05 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.65 - 2.78 (m, 1H), 3.16 - 3.30 (m, 2H), 3.59 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 1H), 3.98 - 4.35 (m, 5H), 7.20 - 7.32 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.73, 2.38 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 512 (M+H)⁺。

【0190】

10

(実施例 9)

2 - (アゼチジン-3-イルメトキシ) - N - [(2Z) - 5 - tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 9 A

3 - { [2 - { [(2Z) - 5 - tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] カルバモイル} - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル} アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例 1B の方法を用い、実施例 1 A および 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1 -カルボン酸 tert-ブチルから標題化合物を収率 92% で製造した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.76 - 1.95 (m, 2H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.98 - 3.13 (m, 1H), 3.74 - 3.88 (m, 4H), 4.03 - 4.32 (m, 6H), 4.41 (dd, J = 13.48, 2.78 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.72, 2.38 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.38 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 598 (M+H)⁺。

20

【0191】

実施例 9 B

2 - (アゼチジン-3-イルメトキシ) - N - [(2Z) - 5 - tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 1 C の方法を用い、実施例 9 A から標題化合物を収率 94% で製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 9H), 1.58 - 1.72 (m, J = 12.89, 5.76 Hz, 1H), 1.75 - 2.00 (m, 4H), 2.96 - 3.10 (m, J = 5.76 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 8.31, 5.59 Hz, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.84 (m, 2H), 4.18 - 4.35 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.65, 2.20 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.03 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 498 (M+H)⁺。

30

40

【0192】

(実施例 10)

N - [(2Z) - 5 - tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(3R) - ピペリジン-3-イルメトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 10 A

(3R) - 3 - { [2 - { [(2Z) - 5 - tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] カルバモイル} - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル} ピペリジン-1-カルボ

50

ン酸tert-ブチル

実施例1Bの方法を用い、実施例1Aおよび(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(Ennova MedChem Group)から標題化合物を収率75%で製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.89-1.30(m、4H)、1.21-1.44(m、18H)、1.55-1.96(m、6H)、2.59-2.84(m、2H)、3.55-4.09(m、6H)、4.15-4.33(m、2H)、7.21-7.32(m、2H)、7.74(dd、J=8.72、2.38Hz、1H)、7.98(s、1H); MS(ESI) m/z 626 (M+H)⁺。

【0193】

10

実施例10B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3R)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1Cの方法を用い、実施例10Aから標題化合物を収率95%で製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.11-1.53(m、2H)、1.33(s、9H)、1.56-1.71(m、2H)、1.74-2.11(m、6H)、2.43-2.66(m、2H)、2.87-2.99(m、1H)、3.17(m、1H)、3.60-3.69(m、1H)、3.73-3.83(m、1H)、3.89-4.10(m、2H)、4.11-4.36(m、3H)、7.19-7.33(m、2H)、7.75(dd、J=8.72、2.38Hz、1H)、8.03(d、J=2.38Hz、1H); MS(ESI) m/z 526 (M+H)⁺。

20

【0194】

(実施例11)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例3の方法を用い、実施例10Bから標題化合物を収率91%で製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.84-1.20(m、2H)、1.32(s、9H)、1.38-2.04(m、10H)、2.10(s、3H)、2.70-2.84(m、1H)、3.56-3.70(m、1H)、3.72-3.84(m、1H)、3.86-4.08(m、2H)、4.13-4.37(m、3H)、7.20-7.34(m、2H)、7.72(dd、J=8.65、1.86Hz、1H)、7.94(d、J=2.03Hz、1H); MS(ESI) m/z 540 (M+H)⁺。

30

【0195】

(実施例12)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例3の方法を用い、実施例9Bから標題化合物を収率91%で製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s、9H)、1.54-1.72(m、1H)、1.73-1.96(m、3H)、2.17(s、3H)、2.69-2.83(m、1H)、3.01(t、J=6.35Hz、2H)、3.26(t、J=7.14Hz、2H)、3.59-3.70(m、1H)、3.74-3.85(m、1H)、4.15-4.34(m、5H)、7.22-7.33(m、2H)、7.74(dd、J=8.72、1.98Hz、1H)、7.95(d、J=2.38Hz、1H); MS(ESI) m/z 512 (M+H)⁺。

40

【0196】

(実施例13)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-

50

イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(3S) -ピペリジン-3-イルメトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 13A

(3S) - 3 - { [2 - { [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] カルバモイル} - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例 1Bの方法を用い、実施例 1Aおよび (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから標題化合物を収率 70%で製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.36 (s、9H)、1.38-1.48 (m、9H)、1.51-2.17 (m、9H)、2.71-2.91 (m、2H)、3.72-4.32 (m、8H)、4.42 (dd、J=13.56、2.71 Hz、1H)、6.87 (s、1H)、6.99 (d、J=8.82 Hz、1H)、7.58 (dd、J=8.65、1.86 Hz、1H)、8.16 (s、1H)；MS (ESI) m/z 626 (M+H)⁺。

【0197】

実施例 13B

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(3S) -ピペリジン-3-イルメトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 1Cの方法を用い、実施例 13Aから標題化合物を収率 93%で製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.05-1.46 (m、2H)、1.32 (s、9H)、1.52-1.70 (m、2H)、1.75-1.97 (m、7H)、2.26-2.44 (m、1H)、2.78-2.94 (m、1H)、3.09 (dd、J=11.70、2.97 Hz、1H)、3.59-3.70 (m、1H)、3.72-3.84 (m、1H)、3.87-4.06 (m、2H)、4.16-4.33 (m、3H)、7.21-7.30 (m、2H)、7.73 (dd、J=8.73、2.38 Hz、1H)、7.98 (d、J=2.38 Hz、1H)；MS (ESI) m/z 526 (M+H)⁺。

【0198】

(実施例 14)

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(3S) -1-メチルピペリジン-3-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 3の方法を用い、実施例 13Bから標題化合物を収率 75%で製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.85-1.14 (m、1H)、1.32 (s、9H)、1.39-2.04 (m、10H)、2.10 (s、3H)、2.55-2.66 (m、1H)、2.68-2.86 (m、1H)、3.57-3.70 (m、1H)、3.72-3.84 (m、1H)、3.86-4.06 (m、2H)、4.11-4.33 (m、3H)、7.20-7.32 (m、2H)、7.73 (dd、J=8.72、2.38 Hz、1H)、7.94 (d、J=1.98 Hz、1H)；MS (ESI) m/z 540 (M+H)⁺。

【0199】

(実施例 15)

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 3の方法を用い、実施例 16Bから標題化合物を収率 89%で製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.18-1.41 (m、11H)、1.54-2.01 (m、9H)、2.13 (s、3H)、2.75 (d、J=10.8

10

20

30

40

50

5 H z、2 H)、3.66 (t、J=7.46 H z、1 H)、3.71-3.86 (m、1 H)、3.95 (d、J=6.10 H z、2 H)、4.13-4.35 (m、3 H)、7.17-7.38 (m、2 H)、7.72 (dd、J=8.65、1.86 H z、1 H)、7.97 (d、J=2.71 H z、1 H) ; MS (ESI) m/z 540 (M+H)⁺。

【0200】

(実施例16)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

実施例16A

4-{ [2-{ [(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル]-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ}メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例1Bの方法を用い、実施例1Aおよび4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから標題化合物を収率71%で製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.15-1.32 (m、2 H)、1.36 (s、9 H)、1.45 (s、9 H)、1.61-1.96 (m、5 H)、1.99-2.14 (m、2 H)、2.74 (t、J=12.49 H z、2 H)、3.73-3.97 (m、4 H)、4.06-4.32 (m、4 H)、4.42 (dd、J=13.48、2.78 H z、1 H)、6.86 (s、1 H) 6.99 (d、J=8.72 H z、1 H)、7.58 (dd、J=8.73、2.38 H z、1 H)、8.17 (d、J=2.38 H z、1 H) ; MS (ESI) m/z 626 (M+H)⁺。

20

【0201】

実施例16B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1Cの方法を用い、実施例16Aから標題化合物を収率95%で製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.08-1.26 (m、2 H)、1.32 (s、9 H)、1.56-1.99 (m、10 H)、2.98 (d、J=11.87 H z、2 H)、3.58-3.83 (m、1 H)、3.93 (d、J=6.78 H z、2 H)、4.17-4.34 (m、3 H)、4.36-4.51 (m、1 H)、7.21-7.31 (m、2 H)、7.72 (dd、J=8.82、2.37 H z、1 H)、7.97 (d、J=2.37 H z、1 H) ; MS (ESI) m/z 526 (M+H)⁺。

30

【0202】

(実施例17)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール(109 mg、0.94 mmol)のTHF(5 mL)中溶液を1M KOtBu/THF(0.95 mL、0.944 mmol)で処理し、15分間攪拌した。実施例1Aの溶液(190 mg、0.47 mmol)を反応混合物に加え、6時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で反応停止し、減圧下に濃縮し、EtOAcとブラインとの間で分配し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、アナログクス(Analogix;登録商標)インテリフラッシュ(Intelliflash)280(商標名)(SiO₂、0%から60%酢酸エチル/ヘキサン)を用いることで精製して、標題化合物を得た(120 mg、収率33%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (s、9

50

H)、1.50-1.66 (m、1H)、1.68-1.96 (m、3H)、3.55-3.84 (m、5H)、4.05-4.32 (m、3H)、5.29 (s、2H)、6.86 (s、1H)、7.20 (s、1H)、7.26 (s、1H)、7.52 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.79 (dd、J=9.0、2.2 Hz、1H)、8.01 (d、J=2.4 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 523 (M+H)⁺。C₂₅H₂₉F₃N₄O₃Sの元素分析計算値：C、57.46；H、5.59；N、10.72。実測値：C、56.96；H、5.57；N、10.46。

【0203】

(実施例18)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例17の手順に従って、実施例1Aおよびピリジン-2-イルメタノールから標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s、9H)、1.52-1.66 (m、1H)、1.67-1.95 (m、3H)、3.55-3.67 (m、1H)、3.69-3.85 (m、1H)、4.13-4.21 (m、2H)、4.21-4.31 (m、1H)、5.35 (s、2H)、7.23-7.29 (m、1H)、7.29-7.41 (m、2H)、7.64 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.74 (dd、J=9.0、2.2 Hz、1H)、7.80-7.90 (m、1H)、8.04 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.58 (d、J=4.1 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 520 (M+H)⁺。C₂₆H₂₈F₃N₃O₃Sの元素分析計算値：C、60.10；H、5.43；N、8.09。実測値：C、60.10；H、5.44；N、7.87。

【0204】

(実施例19)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例17の手順に従って、実施例1Aおよびピラジン-2-イルメタノールから標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.26-1.40 (m、9H)、1.50-1.66 (m、1H)、1.67-1.95 (m、3H)、3.53-3.69 (m、1H)、3.69-3.84 (m、1H)、4.04-4.41 (m、3H)、5.45 (s、2H)、7.21-7.33 (m、1H)、7.43 (d、J=8.7 Hz、1H)、7.79 (dd、J=8.9、2.2 Hz、1H)、8.10 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.57-8.75 (m、2H)、8.98 (s、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 521 (M+H)⁺。C₂₅H₂₇F₃N₄O₃Sの元素分析計算値：C、57.68；H、5.23；N、10.76。実測値：C、57.72；H、5.17；N、10.45。

【0205】

(実施例20)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(1-オキシドピリジン-2-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例17の手順に従って、実施例1Aおよびピリジン-2-イルメタノールN-オキサイドから標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s、9H)、1.49-1.69 (m、1H)、1.67-1.97 (m、3H)、3.55-3.67 (m、1H)、3.69-3.84 (m、1H)、4.13-4.37 (m、3H)、5.41 (s、2H)、7.28 (s、1H)、7.32-7.50 (m、3H)、7.70-7.86 (m、2H)、8.13 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.29-8.44 (m、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 535 (

10

20

30

40

50

M+H)⁺。C₂₆H₂₈F₃N₃O₄Sの元素分析計算値：C、57.34；H、5.37；N、7.72。実測値：C、57.44；H、5.28；N、7.50。

【0206】

(実施例21)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例17の手順に従って、実施例1Aおよびピリジン-3-イルメタノールから標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s、9H)、1.47-1.67(m、1H)、1.67-1.95(m、3H)、3.53-3.88(m、2H)、4.05-4.33(m、3H)、5.35(s、2H)、7.26(s、1H)、7.32-7.52(m、2H)、7.78(dd、J=8.8、2.0Hz、1H)、7.84-7.98(m、1H)、8.03(d、J=2.4Hz、1H)、8.54(dd、J=4.7、1.7Hz、1H)、8.74(d、J=1.7Hz、1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 520(M+H)⁺。C₂₆H₂₈F₃N₃O₃Sの元素分析計算値：C、60.10；H、5.43；N、8.09。実測値：C、60.15；H、5.40；N、7.70。

【0207】

(実施例22)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例22A

(R)-5-tert-ブチル-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チアゾール-2(3H)-イミンヨウ化水素酸塩

3,3-ジメチルブタナール(9.90g、99mmol)のアセトニトリル(60mL)中溶液に、モレキュラーシーブス(8g)および(R)-5-tert-ブチル-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チアミン(10g、99mmol)を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、セライトで濾過した。濾液にチオシアン酸カリウム(12.78g、131mmol)を加えた。温度を50℃に調節し、固体が溶解するまで混合物を攪拌した。次に、混合物にヨウ素(25.09g、99mmol)を加え、50℃で24時間攪拌した。反応混合物を冷却し、その混合物にメタ亜硫酸ナトリウム20%(100mL)を加え、30分間攪拌した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで洗浄した(40mLで3回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。残留物をジクロロメタン(20mL)および酢酸エチル(80mL)に取り、混合物を昇温させて40℃とし、超音波処理し、冷却して0℃から10℃とした。固体を回収し、冷酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を得た(18.2g、50%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.27(s、9H) 1.48-1.61(m、1H) 1.78-1.93(m、2H) 1.94-2.07(m、1H) 3.62-3.71(m、1H) 3.76-3.84(m、1H) 3.92-4.08(m、2H) 4.11-4.20(m、1H) 7.19(s、1H) 9.39(s、2H)；MS(DCI/NH₃) m/z 241(M+H)⁺。

【0208】

実施例22B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

250mL丸底フラスコに入った実施例22A(6g、24.96mmol)のジクロロメタン(50mL)中溶液に、トリエチルアミン(8.70mL、62.4mmol)を加え、次に2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド(3.7

8 mL、24.96 mmol)を滴下し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、アナロギクス(登録商標)インテリフラッシュ280(商標名)(SiO₂、0%から30%ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、標題化合物を粘稠液体として得た(7.14 g、収率66.4%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.33(s, 9H) 1.62–1.72(m, 1H) 1.78–1.88(m, 2H) 1.89–1.99(m, 1H) 3.62–3.70(m, 1H) 3.75–3.83(m, 1H) 4.22–4.29(m, 2H) 4.29–4.37(m, 1H) 7.34(s, 1H) 7.48–7.57(m, 1H) 7.86–7.97(m, 1H) 8.31(dd, J=6.78, 2.37 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 431 (M+H)⁺。

10

【0209】

実施例22C

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50 mL丸底フラスコ中、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(176 mg、1.74 mmol)をテトラヒドロフラン(8 mL)に溶かした。ナトリウムt-ブトキシド(176 mg、1.83 mmol)を加え、室温で20分間攪拌してから、テトラヒドロフラン(5 mL)中の実施例22B(375 mg、0.87 mmol)を加え、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルによって抽出した(20 mLで3回)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、アナロギクス(登録商標)インテリフラッシュ280(商標名)(SiO₂、0%から30%ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、標題化合物を得た(210 mg、収率47%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s, 9H) 1.59–1.68(m, 1H) 1.75–2.00(m, 7H) 3.60–3.69(m, 2H) 3.70–3.82(m, 2H) 4.04–4.10(m, 2H) 4.11–4.24(m, 3H) 4.25–4.32(m, 1H) 7.25(s, 1H) 7.28(d, J=8.82 Hz, 1H) 7.73(dd, J=8.65, 1.87 Hz, 1H) 7.94(d, J=2.37 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 513 (M+H)⁺。元素分析計算値C₂₅H₃₁F₃N₂O₄S: C、58.58; H、6.1; N、5.47。実測値: C、58.34; H、6.22; N、5.28。

20

30

【0210】

(実施例23)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて(S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールを用い、実施例22Cに記載の方法に従って標題化合物を収率39%で製造および単離した。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s, 9H) 1.57–1.68(m, 1H) 1.75–2.01(m, 7H) 3.61–3.68(m, 2H) 3.71–3.80(m, 2H) 4.03–4.11(m, 2H) 4.15–4.30(m, 4H) 7.25(s, 1H) 7.28(d, J=8.72 Hz, 1H) 7.73(dd, J=8.73, 2.38 Hz, 1H) 7.94(d, J=2.38 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 513 (M+H)⁺。元素分析計算値C₂₅H₃₁F₃N₂O₄S: C、58.58; H、6.1; N、5.47。実測値: C、58.43; H、6.23; N、5.30。

40

【0211】

(実施例24)

50

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを用い、実施例22Cに記載の方法に従って標題化合物を製造し、残留物をアナログクス(登録商標)インテリフラッシュ280(商標名)(SiO₂;溶媒A:B(100:0から90:10)を用いて25分間かけての勾配溶離;溶媒A=CH₂Cl₂;溶媒B=7M NH₃/MeOH(1):CH₂Cl₂(9))によって精製した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s, 9H) 1.55-1.69(m, 4H) 1.78-1.83(m, 2H) 1.85-1.95(m, 2H) 2.17(q, J=8.70Hz, 1H) 2.33(s, 3H) 2.58-2.61(m, 1H) 2.88-2.97(m, 1H) 3.61-3.69(m, 1H) 3.74-3.82(m, 1H) 3.93-4.01(m, 1H) 4.03-4.07(m, 1H) 4.17-4.22(m, 2H) 4.22-4.32(m, 1H) 7.25(s, 1H) 7.28(d, J=8.82Hz, 1H) 7.72(dd, J=8.82, 2.03Hz, 1H) 7.92(d, J=2.37Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 526(M+H)⁺。元素分析計算値C₂₅H₃₂F₃N₃O₃S・0.1EtOAc:C、58.79;H、6.39;N、8.10。実測値:C、59.15;H、6.79;N、8.01。

10

20

【0212】

(実施例25)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例25A

(2R)-2-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例22Cに記載の方法に従って標題化合物を収率40%で製造および単離した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s, 9H) 1.39(s, 9H) 1.59-1.73(m, 2H) 1.76-1.85(m, 2H) 1.89-1.99(m, 4H) 3.16-3.27(m, 2H) 3.60-3.69(m, 1H) 3.74-3.82(m, 1H) 3.97-4.11(m, 2H) 4.15-4.30(m, 4H) 7.26(s, 1H) 7.30-7.33(m, 1H) 7.72(dd, J=8.82, 2.03Hz, 1H) 7.91-7.94(m, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 612(M+H)⁺。

30

【0213】

実施例25B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例25A(440mg、0.72mmol)のジクロロメタン(1mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタンに取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水層をジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、流量2.0mL/分での10%から100%アセトニトリル(A)および10mM酢酸アンモニウム/水(B)の勾配(0から0.1分10%A、0.1から2.6分10%から10

50

0% A、2.6から2.9分100% A、2.9から3.0分100%から10% A。0.5分の溶離後延長)を用いるウォーターズ (Waters) のシンメトリー (Symmetry) C8カラム (25mm×100mm、7μm粒径) での分取HPLCによって精製して、標題化合物 (350mg、95%) を得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s、9H) 1.39–1.53 (m、1H) 1.57–1.69 (m、1H) 1.76–1.95 (m、5H) 2.40–2.46 (m、1H) 2.63–2.74 (m、2H) 2.80–2.89 (m、2H) 3.58–3.69 (m、1H) 3.75–3.82 (m、1H) 3.95–4.09 (m、2H) 4.18–4.31 (m、3H) 7.24–7.29 (m、2H) 7.74 (dd、J=8.92、2.58Hz、1H) 7.99 (d、J=2.38Hz、1H) ; MS (DCI/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺。

10

【0214】

実施例26

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例25B (250mg、0.489mmol) のジクロロメタン (2mL) 中溶液に、ホルムアルデヒド (147mg、1.466mmol)、酢酸 (29.3mg、0.489mmol) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (311mg、1.466mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止し、ジクロロメタンによって抽出した (10mLで3回)。合わせた有機層を減圧下に濃縮しおよび残留物を、アナログクス (登録商標) インテリフラッシュ280 (商標名) (SiO₂ ; 溶媒A:B (100:0から90:10) ; 溶媒A=CH₂Cl₂ ; 溶媒B=7M NH₃/MeOH (1):CH₂Cl₂ (9) を用いる25分間かけての勾) によって精製して、標題化合物を黄色油状物として得た (190mg、0.361mmol、収率74.0%)。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H) 1.53–1.68 (m、4H) 1.76–1.85 (m、2H) 1.85–1.96 (m、2H) 2.12–2.21 (m、1H) 2.32 (s、3H) 2.56–2.60 (m、1H) 2.88–2.96 (m、1H) 3.60–3.69 (m、1H) 3.74–3.82 (m、1H) 3.93–4.00 (m、1H) 4.02–4.09 (m、1H) 4.18–4.22 (m、2H) 4.23–4.32 (m、1H) 7.25 (s、1H) 7.28 (d、J=8.72Hz、1H) 7.73 (dd、J=8.72、2.38Hz、1H) 7.92 (d、J=2.38Hz、1H) ; MS (DCI/NH₃) m/z 526 (M+H)⁺。元素分析計算値C₂₆H₃₄F₃N₃O₃S・0.5H₂O : C、58.41 ; H、6.60 ; N、7.86 ; 実測値 : C、58.38 ; H、6.84 ; N、7.68。

20

30

【0215】

(実施例27)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

実施例22Cに記載の方法に従って標題化合物を製造した。(R)- (テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタノールを用い、残留物を、アナログクス (登録商標) インテリフラッシュ280 (商標名) (SiO₂ ; 溶媒A:B (100:0から90:10) ; 溶媒A=CH₂Cl₂ ; 溶媒B=7M NH₃/MeOH (1):CH₂Cl₂ (9) を用いる25分間かけての勾配溶離) によって収率64%で精製した。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s、9H) 1.44–1.53 (m、1H) 1.54–1.66 (m、4H) 1.78–1.92 (m、4H) 1.98–2.06 (m、2H) 2.12–2.20 (m、4H) 2.87–2.95 (m、1H) 3.60–3.69 (m、1H) 3.7

50

4.3.82 (m, 1H) 4.10-4.15 (m, 2H) 4.18-4.20 (m, 2H) 4.24-4.33 (m, 1H) 7.24-7.28 (m, 2H) 7.72 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1H) 7.90 (d, J=2.37 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 540 (M+H)⁺。元素分析計算値 C₂₇H₃₆F₃N₃O₃S・0.2H₂O: C、59.69; H、6.75; N、7.73。実測値: C、59.66; H、6.68; N、6.59。

【0216】

(実施例28)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

実施例28A

(3R)-3-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例22Cに記載の方法に従って標題化合物を収率67%で製造および単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 9H) 1.38-1.39 (m, 9H) 1.57-1.68 (m, 1H) 1.74-1.84 (m, 3H) 1.86-1.97 (m, 2H) 3.08-3.10 (m, 1H) 3.16-3.27 (m, 2H) 3.37-3.48 (m, 1H) 3.61-3.68 (m, 1H) 3.74-3.82 (m, 1H) 4.02-4.17 (m, 2H) 4.19-4.23 (m, 2H) 4.25-4.30 (m, 2H) 7.24-7.27 (m, 1H) 7.29 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.74 (dd, J=8.82, 2.03 Hz, 1H) 7.98-8.01 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 612 (M+H)⁺。

20

【0217】

実施例28B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

実施例25Aに代えて実施例28Aを用い、実施例25Bに記載の方法に従って標題化合物を収率87%で製造および単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9H) 1.61-1.73 (m, 1H) 1.78-1.95 (m, 5H) 2.05-2.19 (m, 1H) 2.71-2.83 (m, 1H) 3.02-3.15 (m, 1H) 3.17-3.26 (m, 3H) 3.62-3.69 (m, 1H) 3.74-3.83 (m, 1H) 4.10-4.15 (m, 1H) 4.17-4.33 (m, 4H) 7.29 (d, J=8.73 Hz, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.82 (dd, J=8.72, 2.38 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.38 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺。

40

【0218】

実施例29

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(3S)-ピロリジン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例29A

(3S)-3-{[2-{[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]カルバモイル}-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボ

50

ン酸 *tert*-ブチル

(R) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メタノールに代えて (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 22 C に記載の方法に従って標題化合物を収率 78% で製造および単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (s、9H) 1.36-1.39 (m、9H) 1.57-1.71 (m、2H) 1.76-1.97 (m、4H) 3.08-3.11 (m、1H) 3.17-3.28 (m、2H) 3.35-3.46 (m、1H) 3.61-3.68 (m、1H) 3.74-3.82 (m、1H) 4.02-4.19 (m、5H) 4.24-4.32 (m、1H) 7.25-7.27 (m、1H) 7.29 (d、J = 8.82 Hz、1H) 7.74 (dd、J = 8.82、2.03 Hz、1H) 7.98-8.00 (m、1H) ; MS (DCI/NH₃) m/z 612 (M+H)⁺。

10

【0219】

実施例 29 B

N - [(2Z) - 5 - *tert*-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) - イリデン] - 2 - [(3S) - ピロリジン-3-イルメトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 25 A に代えて実施例 29 A を用い、実施例 25 B に記載の方法に従って標題化合物を収率 89% で製造および単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.34 (m、9H) 1.62-1.72 (m、1H) 1.76-1.97 (m、5H) 2.16-2.27 (m、1H) 2.66-2.82 (m、2H) 、 3.17-3.26 (m、1H) 3.27-3.40 (m、2H) 3.64-3.72 (m、1H) 3.73-3.81 (m、1H) 4.02-4.32 (m、4H) 7.24-7.35 (m、2H) 7.69-7.85 (m、1H) 7.85-8.27 (m、1H) ; MS (DCI/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺。

20

【0220】

(実施例 30)

N - [(2Z) - 5 - *tert*-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) - イリデン] - 2 - { [(3R) - 1-メチルピロリジン-3-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 25 B に代えて実施例 28 B を用い、実施例 26 に記載の方法に従って標題化合物を収率 91% で製造および単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (s、9H) 1.44-1.57 (m、1H) 1.58-1.68 (m、1H) 1.78-1.93 (m、4H) 2.21 (s、3H) 2.26-2.42 (m、3H) 3.61-3.69 (m、1H) 3.74-3.82 (m、1H) 3.96-4.00 (m、2H) 4.18-4.23 (m、2H) 4.23-4.32 (m、1H) 7.24-7.30 (m、2H) 7.73 (dd、J = 8.82、2.37 Hz、1H) 7.94 (d、J = 2.03 Hz、1H) ; MS (DCI/NH₃) m/z 526 (M+H)⁺。元素分析計算値 C₂₆H₃₄F₃N₃O₃S · 1.0H₂O : C、57.44 ; H、6.67 ; N、7.73 ; 実測値 : C、57.35 ; H、6.31 ; N、7.65。

30

【0221】

(実施例 31)

N - [(2Z) - 5 - *tert*-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) - イリデン] - 2 - { [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 25 B に代えて実施例 29 B を用い、実施例 26 に記載の方法に従って標題化合物を収率 86% で製造および単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (s、9H) 1.61-1.72 (m、1H) 1.78-1.88 (m、4H) 1.91-1.99 (m、1H) 2.16-2.26 (m、1H) 2.69 (s、3H) 2.70-2.81 (m、2H) 2.87-2.94 (m、2H) 3.64-3.71 (m、1H) 3.77-3.84 (m、1H) 4.14-4.16 (m、2H) 4

40

50

. 24-4. 32 (m, 3H) 7. 24-7. 27 (m, 2H) 7. 74-7. 77 (m, 1H) 8. 21-8. 23 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 526 (M+H)⁺。

【0222】

(実施例32)

2-[(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例32A

(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メタノール

冷却管を取り付けたフラスコに入った4-ベンジルモルホリン-2-カルボン酸(5g、22.6mmol)およびトリエチルアミン(3.35mL、24mmol)のTHF(100mL)中溶液に-10℃で、エチルカルボノクロリダート(2.5g、23mmol)を滴下し、混合物を-10℃から-5℃で20分間攪拌した。冷却管の頂部から水素化ホウ素ナトリウム(2.27g、60mmol)と次にメタノール(25mL)を、0から5℃に維持するような速度で加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、10%クエン酸ナトリウムを加えることでpH5の酸性とし、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶かし、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水した。カラム(SiO₂、EtOAcで溶離)による残留物の精製によって、標題化合物3gを得た。MS(DCI/NH₃) m/z 208 (M+H)⁺。

【0223】

実施例32B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例22Aに代えて(S)-5-tert-ブチル-3-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチル)チアゾール-2(3H)-イミン(WO2009067613に記載の方法に従って製造)を用い、実施例1Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS(DCI/NH₃) m/z 431 (M+H)⁺。

【0224】

実施例32C

2-[(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メトキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例32B(103mg、0.24mmol)および実施例32A(50mg、0.24mmol)の脱水THF(10mL)中溶液に室温で、1Nカリウムtert-ブトキシド(0.24mL、0.24mmol)を加え、混合物を環境温度で1時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶かし、水、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水した。クロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc-MeOH9:1で溶離)による残留物の精製によって、標題化合物130mgを得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.30-1.37(m, 9H)、1.57-1.69(m, 1H)、1.75-2.14(m, 4H)、2.57-2.67(m, 1H)、2.84(d, J=11.2Hz, 1H)、3.45(s, 2H)、3.48-3.59(m, 1H)、3.66(t, J=7.5Hz, 1H)、3.73-3.84(m, 3H)、3.96-4.35(m, 7H)、7.17-7.33(m, 6H)、7.72(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H)、7.94(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 618 (M+H)⁺。

【0225】

(実施例33)

2-{[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル]オキシ}-N-[(2Z)

— 5 — *tert* — ブチル — 3 — [(2*S*) — テトラヒドロフラン — 2 — イルメチル] — 1
 , 3 — チアゾール — 2 (3*H*) — イリデン] — 5 — (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 3 3 A

tert — ブチル (1*R*) — 2 — { [*tert* — ブチル (ジメチル) シリル] オキシ }
 — 1 — { [2 — ({ [(2*Z*) — 5 — *tert* — ブチル — 3 [(2*S*) — テトラヒドロフ
 ラン — 2 — イルメチル] — 1 , 3 — チアゾール — 2 (3*H*) — イリデン] アミノ } カルボ
 ニル) — 4 — (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル } エチルカーバメート

実施例 3 2 B (87 mg、0.2 mmol)、(R) — *tert* — ブチル 2 — { [*tert* — ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } — 1 — (ヒドロキシメチル) エチルカーバメ
 ート (62 mg、0.2 mmol) および 1*N* カリウム *tert* — ブトキシド / THF (10
 0.2 mL、0.2 mmol) の THF (10 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。
 混合物を減圧下に濃縮し、残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機層をブライン
 で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 100 mg を得た。MS
 (DCI / NH₃) *m/z* 716 (M+H)⁺。

【0226】

実施例 3 3 B

2 — { [(2*R*) — 2 — アミノ — 3 — ヒドロキシプロピル] オキシ } — N — [(2*Z*)
 — 5 — *tert* — ブチル — 3 — [(2*S*) — テトラヒドロフラン — 2 — イルメチル] — 1
 , 3 — チアゾール — 2 (3*H*) — イリデン] — 5 — (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 33 A (100 mg、0.14 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 中溶液を 0
 °C で、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL、1.1 mmol) で処理した。混合物を昇温させ
 て室温とし、3 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、飽和 NaHCO₃ で希釈し、E
 tOAc によって抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に
 濃縮した。クロマトグラフィーによる精製 (SiO₂、CH₂Cl₂ — MeOH 6 : 1 で
 溶離) によって、標題化合物 26 mg を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-
 d₆) δ ppm 1.33 (s、9H)、1.58 — 1.73 (m、1H)、1.75 — 2
 .04 (m、3H)、2.25 — 2.43 (m、1H)、3.08 (q、J = 5.6 Hz
 、1H)、3.36 — 3.53 (m、3H)、3.59 — 3.69 (m、1H)、3.7
 4 — 3.86 (m、1H)、3.94 — 4.01 (m、1H)、4.05 — 4.12 (m
 、1H)、4.19 — 4.36 (m、3H)、4.68 (t、J = 5.2 Hz、1H)、
 7.24 — 7.34 (m、2H)、7.76 (dd、J = 8.9、2.2 Hz、1H)、
 8.07 (d、J = 2.4 Hz、1H) ; MS (DCI / NH₃) *m/z* 502 (M+H)
)⁺。C₂₃H₃₀F₃N₃O₄S · 0.5 H₂O の元素分析計算値 : C 54.11、H
 6.12、N 8.23。実測値 : C 54.15、H 6.23、N 7.77。

【0227】

(実施例 3 4)

N — [(2*Z*) — 5 — *tert* — ブチル — 3 — [(2*S*) — テトラヒドロフラン — 2 —
 イルメチル] — 1 , 3 — チアゾール — 2 (3*H*) — イリデン] — 2 — [(1, 4 — ジメチ
 ルピペラジン — 2 — イル) メトキシ] — 5 — (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 3 2 B (108 mg、0.25 mmol) および (1, 4 — ジメチルピペラジン
 — 2 — イル) メタノール (72 mg、0.5 mmol) の混合物を、実施例 3 2 B に記載
 の方法を用いて処理して標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、ピリジン-d
 5) δ ppm 1.17 — 1.26 (m、9H)、1.50 — 1.72 (m、3H)、1.
 86 (dd、J = 12.5、6.1 Hz、1H)、2.25 (s、3H)、2.31 — 2
 .55 (m、7H)、2.62 (d、J = 10.1 Hz、1H)、2.74 (d、J = 1
 1.3 Hz、1H)、3.19 (d、J = 10.7 Hz、1H)、3.65 (q、J = 7
 .2 Hz、1H)、3.82 (q、J = 6.9 Hz、1H)、4.16 — 4.38 (m、
 3H)、4.43 — 4.56 (m、2H)、7.20 (s、1H)、7.27 (d、J =
 8.5 Hz、1H)、7.71 — 7.80 (m、1H)、8.55 (s、1H) ; MS (DCI / NH₃) *m/z* 555 (M+H)
)⁺。

【0228】

(実施例35)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代えて2-(メチル(フェニル)アミノ)エタノールを用い、実施例1Bで記載の方法に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.34(s、9H)、1.53-1.69(m、1H)、1.72-1.95(m、3H)、2.90(s、3H)、3.59-3.82(m、4H)、4.12-4.32(m、5H)、6.58(t、J=7.29Hz、1H)、6.73(d、J=7.80Hz、2H)、7.06-7.13(m、2H)、7.23-7.28(m、2H)、7.71(dd、J=8.82、2.37Hz、1H)、7.92(d、J=2.37Hz、1H)；MS(DCI/NH₃) m/z 562 [M+H]⁺。

10

【0229】

(実施例36)

2-(ベンジルオキシ)-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代えてベンジルアルコールを用い、実施例2Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.27-1.38(m、9H)、1.47-1.66(m、1H)、1.66-1.90(m、3H)、3.52-3.84(m、2H)、4.10-4.31(m、3H)、5.23-5.39(m、2H)、7.19-7.45(m、5H)、7.44-7.59(m、2H)、7.73(dd、J=8.8、2.0Hz、1H)、7.87-8.07(m、1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 519 (M+H)⁺。C₂₇H₂₉F₃N₂O₃Sの元素分析計算値：C、62.53；H、5.64；N、5.40。実測値：C、65.52；H、5.12；N、3.49。

20

【0230】

(実施例37)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(1,3-オキサゾール-5-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代えてオキサゾール-5-イルメタノールを用い、実施例2Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ ppm 1.29-1.41(m、9H)、1.60-2.14(m、4H)、3.66-3.97(m、2H)、4.09-4.32(m、2H)、4.37(dd、J=13.2、2.7Hz、1H)、5.27(s、2H)、6.79-6.96(m、1H)、7.07-7.21(m、2H)、7.54-7.67(m、1H)、7.84-7.96(m、1H)、8.26(d、J=2.0Hz、1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 510 (M+H)⁺。C₂₄H₂₆F₃N₃O₄Sの元素分析計算値：C、56.57；H、5.14；N、8.25。実測値：C、56.54；H、5.06；N、8.11。

40

【0231】

(実施例38)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代

50

えてチアゾール-2-イルメタノールを用い、実施例2Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.25-1.40 (m、9H)、1.48-1.67 (m、1H)、1.67-1.93 (m、3H)、3.56-3.87 (m、2H)、4.08-4.33 (m、3H)、5.60 (s、2H)、7.25 (s、1H)、7.42 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.66-7.93 (m、3H)、8.01 (d、J=2.0 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 526 (M+H)⁺。

【0232】

(実施例39)

2-(2-tert-ブチルヒドラジノ)-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1A (300 mg、0.7 mmol)、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (261 mg、2.1 mmol) および炭酸カリウム (385 mg、2.8 mmol) のDMF (15 mL) 中混合物を40℃で24時間攪拌した。混合物を水に投入し、酢酸エチルによって抽出した。酢酸エステル抽出液を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂) による精製によって、標題化合物70 mgを得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (s、9H)、1.30-1.35 (m、9H)、1.63-2.04 (m、4H)、3.68 (t、J=6.7 Hz、1H)、3.76-3.88 (m、1H)、4.18-4.39 (m、3H)、4.62 (s、1H)、7.28-7.32 (m、1H)、7.46-7.60 (m、2H)、8.51 (d、J=1.6 Hz、1H)、9.90 (s、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 499 (M+H)⁺。C₂₄H₃₃F₃N₄O₂Sの元素分析計算値：C、57.81H、6.67N、11.24。実測値：C、58.22H、6.72N、10.98。

【0233】

(実施例40)

2-[2-({[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル

実施例1A (203 mg、0.47 mmol)、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル (187 mg、1.42 mmol) および炭酸カリウム (196 mg、1.42 mmol) のジオキサン (15 mL) 中混合物を昇温させてとし24時間還流させた。混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルによって抽出した。酢酸エステル抽出液を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (SiO₂) によって精製して標題化合物40 mgを得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.47 (m、18H)、1.64-2.04 (m、4H)、3.66 (t、J=7.1 Hz、1H)、3.75-3.89 (m、1H)、4.23-4.40 (m、3H)、6.12 (s、1H)、6.99 (d、J=9.1 Hz、1H)、7.36 (s、1H)、7.65 (dd、J=8.9、1.8 Hz、1H)、8.43 (d、J=2.0 Hz、1H)、10.11 (s、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 543 (M+H)⁺。

【0234】

(実施例41)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例41A

(Z)-N-(5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)チアゾール-2(3H)-イリデン)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 2 2 A に代えて 5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イミン臭化水素酸塩 (WO 2 0 0 9 0 6 7 6 1 3 に記載の方法に従って製造) を用い、実施例 1 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 405 (M+H)⁺。

【0235】

実施例 4 1 B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン]-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1 A に代えて実施例 4 1 A を用い、(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えてピラジン-2-イルメタノールを用いて、実施例 2 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.26-1.40 (m、9H)、3.18-3.26 (m、3H)、3.66 (t、J=5.6 Hz、2H)、4.30 (t、J=5.6 Hz、2H)、5.45 (s、2H)、7.28 (s、1H)、7.43 (d、J=8.7 Hz、1H)、7.79 (dd、J=8.7、2.4 Hz、1H)、8.09 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.54-8.75 (m、2H)、8.98 (s、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 495 (M+H)⁺。C₂₃H₂₅F₃N₄O₃S の元素分析計算値：C、55.86；H、5.10；N、11.33。実測値：C、55.80；H、5.00；N、11.38。

【0236】

(実施例 4 2)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えてピリジン-2-イルメタノールを用い、実施例 1 A に代えて実施例 4 1 A を用いて、実施例 2 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.27-1.39 (m、9H)、3.22 (s、3H)、3.67 (t、J=5.4 Hz、2H)、4.29 (t、J=5.4 Hz、2H)、5.35 (s、2H)、7.27 (s、1H)、7.29-7.41 (m、2H)、7.64 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.75 (dd、J=8.6、1.9 Hz、1H)、7.79-7.90 (m、1H)、8.03 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.58 (d、J=5.8 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 494 (M+H)⁺。C₂₄H₂₆F₃N₃O₃S の元素分析計算値：C、58.41；H、5.31；N、8.51。実測値：C、57.81；H、4.93；N、8.31。

【0237】

(実施例 4 3)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-オン (108 mg、0.84 mmol) (Williams, P. D. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1991, 34, 887-900) の THF (5 mL) 中溶液に、ナトリウム tert-ブトキシド (100 mg、1.05 mmol) を加えた。混合物を 22℃ で 20 分間攪拌した。混合物を冷却して 5℃ とし、実施例 1 A (180 mg、0.42 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を加えた。混合物を 5℃ で 2 時間、次に 22℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残留物を塩化メチレンに溶かし、水で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、アナログス

(登録商標) インテリフラッシュ 280 (商標名) を用いる SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : 10% MeOH および 3N NH_3 / CH_2Cl_2 : 0% から 100% で溶離) によって精製して標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ ppm 1.36 (s、9H)、1.58–1.73 (m、1H)、1.74–2.14 (m、4H)、2.14–2.42 (m、2H)、2.44–2.64 (m、1H)、2.91 (s、3H)、3.72–3.91 (m、2H)、3.93–4.03 (m、1H)、4.07 (dd、 $J=12.0$ 、4.8 Hz、1H)、4.14–4.32 (m、3H)、4.39 (dd、 $J=13.3$ 、2.6 Hz、1H)、6.88 (s、1H)、6.99 (d、 $J=8.7$ Hz、1H)、7.60 (dd、 $J=8.7$ 、2.4 Hz、1H)、8.11 (d、 $J=2.4$ Hz、1H) ; MS (ESI) m/z 540 (M+H)⁺。

10

【0238】

(実施例 44)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 44A

(Z)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(5-tert-ブチル-3-((R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チアゾール-2(3H)-イリデン)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20

(R)- (テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて (S)- (ー) -1-ベンジル-2-ピロリジンメタノールを用い、実施例 22C に記載の方法に従って標題化合物を製造および単離した。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (s、9H) 1.55–1.68 (m、3H) 1.72–1.83 (m、2H) 1.84–1.98 (m、2H) 2.13–2.29 (m、2H) 2.72–2.80 (m、1H) 2.92–3.03 (m、1H) 3.59–3.68 (m、1H) 3.73–3.81 (m、1H) 3.99–4.07 (m、2H) 4.09–4.26 (m、5H) 7.19–7.24 (m、6H) 7.27–7.34 (m、1H)、7.71 (dd、 $J=8.92$ 、2.58 Hz、1H) 7.89 (d、 $J=2.38$ Hz、1H) ; MS (DCI/ NH_3) m/z 602 (M+H)⁺。

30

【0239】

実施例 44B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50 mL 丸底フラスコ中、実施例 44A (1.30 g、2.160 mmol) の MeOH (10 mL) および水酸化パラジウム/炭素 (1.0 g) 中混合物を H_2 を充填した風船下に 72 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液濃縮した。残留物を、アナログス (登録商標) インテリフラッシュ 280 (商標名) (SiO_2 、25 分間かけて 0% から 10% (7M アンモニア/メタノール) / CH_2Cl_2) によって精製して、標題化合物を得た (0.76 g、1.486 mmol、収率 68.8%)。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32 (s、9H) 1.45–1.62 (m、1H) 1.59–1.71 (m、3H) 1.76–1.86 (m、3H) 1.86–1.96 (m、1H) 2.74–2.89 (m、2H) 3.36–3.46 (m、1H) 3.61–3.69 (m、1H) 3.74–3.82 (m、1H) 3.97 (d、 $J=6.10$ Hz、2H) 4.19–4.31 (m、3H) 7.26 (s、1H) 7.28 (d、 $J=8.82$ Hz、1H) 7.73 (dd、 $J=8.48$ 、2.03 Hz、1H) 7.98 (d、 $J=2.37$ Hz、1H) ; MS (DCI/ NH_3) m/z 512 (M+H)⁺。元素分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.26\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C、56.85; H、6.14; N、7.87; 実測値: C、57.08; H、5.74; N、7.89。

40

50

【0240】

(実施例45)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例44B(100mg、0.195mmol)のCH₂Cl₂(3mL)中溶液にアセトアルデヒド(25.8mg、0.586mmol)、酢酸(11.74mg、0.195mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(124mg、0.586mmol)を加え、混合物を2時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液を加え、混合物をCH₂Cl₂によって抽出した(5mLで3回)。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、残留物を、10%から100%アセトニトリル(A)および10mM酢酸アンモニウム/水(B)の勾配(0から0.1分間10%A、0.1から2.6分間10から100%A、2.6から2.9分間100%A、2.9から3.0分間100から10%A、0.5分間溶離後延長)を流量2.0mL/分で用いるウォーターズのシンメトリーC8カラム(25mm×100mm、7μm粒径)での分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た(41mg、39%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.95(t、J=7.14Hz、3H) 1.32(s、9H) 1.57-1.71(m、4H) 1.75-1.83(m、2H) 1.84-1.89(m、1H) 1.90-1.95(m、1H) 2.11-2.23(m、1H) 2.24-2.33(m、1H) 2.75-2.82(m、1H) 2.89-3.05(m、2H) 3.59-3.70(m、1H) 3.74-3.82(m、1H) 3.88-3.97(m、1H) 3.98-4.05(m、1H) 4.17-4.22(m、2H) 4.23-4.32(m、1H) 7.24-7.30(m、2H) 7.72(dd、J=8.72、2.78Hz、1H) 7.91(d、J=2.38Hz、1H); MS(DCI/NH₃) m/z 540(M+H)⁺。

【0241】

(実施例46)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

アセトアルデヒドに代えてアセトンを用い、実施例45に記載の方法に従って標題化合物を製造および単離した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.91(d、J=6.35Hz、3H) 0.99(d、J=6.35Hz、3H) 1.32(s、9H) 1.59-1.74(m、4H) 1.74-1.86(m、2H) 1.89-1.94(m、2H) 2.76-2.83(m、1H) 2.97(dt、J=12.79、6.49Hz、1H) 3.06-3.18(m、2H) 3.60-3.68(m、1H) 3.73-3.82(m、2H) 3.90-3.95(m、1H) 4.16-4.22(m、2H) 4.22-4.32(m、1H) 7.23-7.29(m、2H) 7.71(dd、J=8.72、2.78Hz、1H) 7.90(d、J=2.38Hz、1H); MS(DCI/NH₃) m/z 554(M+H)⁺。元素分析計算値C₂₈H₃₈F₃N₃O₃S·H₂O·1HOAc: C、56.20; H、7.16; N、6.78; 実測値: C、56.44; H、6.87; N、6.62。

【0242】

(実施例47)

2-{[(2S)-1-アセチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例44B(70mg、0.137mmol)およびトリエチルアミン(0.038mL、0.274mmol)のCH₂Cl₂(3mL)中溶液に、塩化アセチル(16.

11 mg、0.205 mmol)を滴下し、混合物を2時間攪拌した。飽和NaHCO₃を加え、混合物をCH₂Cl₂によって抽出した(5 mLで3回)。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、残留物を、流量2.0 mL/分で10%から100%アセトニトリル(A)および10 mM酢酸アンモニウム/水(B)の勾配(0から0.1分間10% A、0.1から2.6分間10%から100% A、2.6から2.9分間100% A、2.9から3.0分間100%から10% A、0.5分間溶離後延長)を用いるウォーターズのシンメトリ-C8カラム(25 mm×100 mm、7 μm粒径)での分取HPLCによって精製して、標題化合物を収率77%で得た。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s, 9H) 1.57–1.69(m, 1H) 1.75–1.84(m, 3H) 1.84–1.93(m, 2H) 1.94(s, 3H) 1.96–2.03(m, 2H) 3.35–3.47(m, 2H) 3.60–3.69(m, 1H) 3.74–3.82(m, 1H) 3.98–4.08(m, 1H) 4.17–4.30(m, 5H) 7.26(s, 1H) 7.28–7.37(m, 1H) 7.69–7.77(m, 1H) 7.88–7.94(m, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 554 (M+H)⁺。元素分析計算値C₂₇H₃₄F₃N₃O₄S·0.5H₂O: C、57.64; H、6.27; N、7.47; 実測値: C、57.70; H、6.27; N、7.47。

10

【0243】

(実施例48)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{ [(2S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20

実施例44B(70 mg、0.137 mmol)、トリエチルアミン(0.038 mL、0.274 mmol)のCH₂Cl₂(3 mL)中溶液に、メタンスルホニルクロライド(23.51 mg、0.205 mmol)を滴下し、混合物を2時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液を加え、混合物をCH₂Cl₂によって抽出した(5 mLで3回)。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、残留物を、流量2.0 mL/分で10%から100%アセトニトリル(A)および10 mM酢酸アンモニウム/水(B)の勾配(0から0.1分間10% A、0.1から2.6分間10%から100% A、2.6から2.9分間100% A、2.9から3.0分間100%から10% A、0.5分間溶離後延長)を用いるウォーターズのシンメトリ-C8カラムでの分取HPLC(25 mm×100 mm、7 μm粒径)によって精製して、標題化合物を収率77%で得た。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32(s, 9H) 1.57–1.69(m, 1H) 1.76–1.86(m, 3H) 1.89–2.01(m, 4H) 2.94(s, 3H) 3.25(t, J=6.44 Hz, 2H) 3.61–3.69(m, 1H) 3.74–3.82(m, 1H) 3.97–4.06(m, 2H) 4.15–4.30(m, 4H) 7.27(s, 1H) 7.29(d, J=8.82 Hz, 1H) 7.74(dd, J=8.82, 2.03 Hz, 1H) 7.95(d, J=2.37 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 590 (M+H)⁺。

30

【0244】

(実施例49)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2R)- (1-メチル-1-オキシドピロリジン-2-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

実施例24(130 mg、0.247 mmol)の脱水CH₂Cl₂(5 mL)中溶液を無水フタル酸(36 mg、0.247 mmol)で処理し、次に尿素-過酸化水素錯体(23 mg、0.247 mmol)で処理した。反応混合物を室温で4時間攪拌、飽和K₂CO₃とCH₂Cl₂との間で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濃縮した。残留物を、アナログクス(登録商標)インテリフラッシュ280(商

50

標名) (SiO₂、0%から10%MeOH/ジクロロメタン)を用いることで精製して
 標題化合物を得た(120mg、収率90%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-
 -d₆) δ ppm 1.24-1.37(m、9H)、1.52-2.14(m、7H)、
 3.09(s、3H)、3.12-3.27(m、2H)、3.44-3.72(m、2
 H)、3.71-3.91(m、2H)、4.08-4.24(m、3H)、4.23-
 4.40(m、1H)、4.81(dd、J=10.7、8.3Hz、1H)、7.26
 (s、1H)、7.36(d、J=8.7Hz、1H)、7.76(dd、J=8.7、
 2.4Hz、1H)、7.98(d、J=2.4Hz、1H)。MS(APCI/NH₃
)m/z 542(M+H)⁺。C₂₆H₃₄F₃N₃O₄Sの元素分析計算値：C、57
 .66；H、6.33；N、7.76。実測値：55.13；H、6.64；N、7.2
 3。

10

【0245】

(実施例50)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-
 イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(3-ヒドロキシ-
 3-メチルプトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代
 えて3-メチルブタン-1,3-ジオールを用い、実施例1Bに記載の方法に従って標題
 化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.15(
 s、6H) 1.32(s、9H) 1.53-1.72(m、1H) 1.74-1.99(
 m、5H) 3.58-3.72(m、1H) 3.74-3.85(m、1H) 4.11-
 4.37(m、5H) 4.47(s、1H) 7.24-7.35(m、2H) 7.75(
 dd、J=8.72、2.38Hz、1H) 8.01(d、J=2.38Hz、1H)；
)；MS(DCI/NH₃)m/z 515[M+H]⁺。

20

【0246】

(実施例51)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-
 イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{ [(2S)-1-
 メチルピロリジン-2-イル] メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボ
 チオアミド

30

実施例24(300mg、0.571mmol)のトルエン(6mL)中溶液に環境温
 度でローソン試薬(231mg、0.571mmol)を加えた。この混合物を昇温させ
 て95℃とし、4時間攪拌した。次に、混合物を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮し
 た。残留物をEtOAc(20mL)に溶かし、NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を
 合わせ、脱水し、濃縮し、残留物をアナログクス(登録商標)インテリフラッシュ280
 (商標名)(SiO₂、25分間かけて0%から10%(7Mアンモニア/メタノール)
 /CH₂Cl₂)によって精製して、標題化合物を収率87%で得た。¹H NMR(3
 00MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.37(s、9H) 1.47-1.63(m、
 4H) 1.73-1.89(m、4H) 2.10(q、J=8.59Hz、1H) 2.1
 9(s、3H) 2.38-2.47(m、1H) 2.81-2.90(m、1H) 3.5
 9-3.67(m、1H) 3.71-3.81(m、1H) 3.96(dd、J=14
 .67、9.41、5.76Hz、2H) 4.27-4.34(m、3H) 7.23(d
 、J=8.82Hz、1H) 7.55-7.59(m、2H) 7.63(dd、J=8.
 82、2.03Hz、1H)；MS(DCI/NH₃)m/z 542(M+H)⁺。

40

【0247】

(実施例52)

N-[(2Z)-3-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2
 (3H)-イリデン]-2-{ [(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ
 }-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例52A

50

N-[(2Z)-3-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-(3H)-イリデン]-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 2 2 A に代えて 3-(2-メトキシエチル)-5-メチルチアゾール-2-(3H)-イミン臭化水素酸塩 (WO 2 0 0 9 0 6 7 6 1 3 に記載の方法に従って製造) を用い、実施例 1 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 363 (M+H)⁺。

【0248】

実施例 5 2 B

N-[(2Z)-3-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 2 2 B に代えて実施例 5 2 A を用い、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて (S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを用いて、実施例 2 2 C (実施例 2 4 は実施例 2 2 C を指す。)に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.49-1.75 (m、3H)、1.84-1.99 (m、1H)、2.10-2.24 (m、1H)、2.28 (s、3H)、2.33 (s、3H)、2.54-2.68 (m、1H)、2.83-3.03 (m、1H)、3.26 (s、3H)、3.68 (t、J=5.2 Hz、2H)、3.91-4.11 (m、2H)、4.32 (t、J=5.4 Hz、2H)、7.20-7.36 (m、2H)、7.73 (dd、J=8.5、2.6 Hz、1H)、7.92 (d、J=2.4 Hz、1H)。MS (APCI/NH₃) m/z 458 (M+H)⁺。C₂₁H₂₆F₃N₃O₃S の元素分析計算値：C、54.28；H、5.81；N、9.04。実測値：C、53.96；H、5.62；N、8.90。

【0249】

(実施例 5 3)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2-(3H)-イリデン]-2-{[(2S,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 5 3 A

(2S,4S)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (500 mg、2.14 mmol) の THF (15 mL) 中溶液を BH₃-THF 錯体の 1 N 溶液 (4.29 mL、4.29 mmol) で処理した。混合物を環境温度で 12 時間攪拌し、MeOH で反応停止し、減圧下に濃縮した。残留物を、アナロギクス (登録商標) インテリフラッシュ 280 (商標名) を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (425 mg、90%) を得た。MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺。

【0250】

実施例 5 3 B

(2S,4S)-2-{[2-(2-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2-(3H)-イリデン]アミノ]カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えて実施例 5 3 A を用い、実施例 1 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 630 (M+H)⁺。

【0251】

実施例 5 3 C

10

20

30

40

50

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1 B に代えて実施例 5 3 B を用い、実施例 1 C に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。MS(DCI/NH₃) m/z 530 (M+H)⁺。

【0252】

実施例 5 3 D

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 2 B に代えて実施例 5 3 C を用い、実施例 3 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.37(s, 9H) 1.62-1.71(m, 1H) 1.75-1.93(m, 3H) 1.98-2.11(m, 1H) 2.34-2.57(m, 2H) 2.49(s, 3H) 2.78-2.98(m, 1H) 3.23-3.41(m, 1H) 3.69-3.93(m, 2H) 4.02(dd, J=9.05, 6.90 Hz, 1H) 4.12-4.20(m, 1H) 4.21-4.33(m, 2H) 4.41(dd, J=13.66, 2.92 Hz, 1H) 4.92-5.32(m, 1H) 6.86(s, 1H) 7.03(d, J=8.90 Hz, 1H) 7.59(dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1H) 8.14(d, J=2.45 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 544 (M+H)⁺。

【0253】

(実施例 5 4)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 5 4 A

(2S,4R)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸に代えて(2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を用い、実施例 5 3 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS(DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺。

【0254】

実施例 5 4 B

(2S,4R)-2-{[2-({[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えて実施例 5 4 A を用い、実施例 1 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS(DCI/NH₃) m/z 630 (M+H)⁺。

【0255】

実施例 5 4 C

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S,4R)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1 B に代えて実施例 5 4 B を用い、実施例 1 C に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI / NH₃) m/z 530 (M+H)⁺。

【0256】

実施例 5 4 D

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 2 B に代えて実施例 5 4 C を用い、実施例 3 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (s, 9H) 1.61-1.72 (m, 1H) 1.74-1.98 (m, 3H) 1.99-2.10 (m, 1H) 2.27-2.42 (m, 1H) 2.50 (s, 3H) 2.56-2.76 (m, 1H) 3.17 (dd, J=9.36, 5.98 Hz, 1H) 3.42-3.59 (m, 1H) 3.72-3.91 (m, 2H) 3.99-4.07 (m, 1H) 4.08-4.21 (m, 2H) 4.21-4.32 (m, 1H) 4.42 (dd, J=13.66, 2.92 Hz, 1H) 5.04-5.35 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 7.01 (d, J=8.59 Hz, 1H) 7.58 (dd, J=8.59, 2.15 Hz, 1H) 8.13 (d, J=2.15 Hz, 1H); MS (DCI / NH₃) m/z 544 (M+H)⁺。

【0257】

(実施例 5 5)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 5 5 A

(2S)-2-({[2-({[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

テトラヒドロフラン (1 mL) 中の実施例 1 A の生成物 (450 mg, 1.05 mmol)、(S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1 g, 5.0 mmol) およびトリエチルアミン (730 μL, 5.23 mmol) を、マイクロ波装置で 60 分間にわたり 120 °C で加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc によって抽出した。有機抽出液を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、0% から 50% 勾配での EtOAc / ヘキサン) によって、標題化合物 534 mg (84%) を得た。MS (ESI) m/z 610 (M+H)⁺。

【0258】

実施例 5 5 B

(Z)-N-(5-tert-ブチル-3-((R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン)-2-((S)-ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1 B に代えて実施例 5 5 A を用い、実施例 1 C に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。MS (DCI / NH₃) m/z 510 (M+H)⁺。

【0259】

実施例 5 5 C

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル}アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズ

アミド

実施例 2 B に代えて実施例 5 5 B を用い、実施例 3 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ ppm 1.36 (s、9H) 1.65–1.80 (m、3H) 1.78–1.94 (m、3H) 1.99–2.13 (m、2H) 2.27 (d、 $J=7.67$ Hz、1H) 2.45 (s、3H) 2.50–2.62 (m、1H) 3.06–3.24 (m、2H) 3.46 (s、1H) 3.71–3.91 (m、2H) 4.19–4.36 (m、2H) 4.35–4.47 (m、1H) 6.72 (d、 $J=8.90$ Hz、1H) 6.82 (s、1H) 7.47 (dd、 $J=8.75$ 、1.99 Hz、1H) 8.63 (s、1H) 9.10 (s、1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 525 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0260】

(実施例 56)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-(1H-ピラゾール-5-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えて(1H-ピラゾール-5-イル)メタノールを用い、実施例 2 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.19–1.39 (m、9H)、1.38–1.59 (m、1H)、1.65–1.92 (m、3H)、3.52–3.82 (m、2H)、3.85–4.05 (m、3H)、4.42 (d、 $J=5.6$ Hz、2H)、5.05–5.22 (m、1H)、6.40 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、7.13–7.33 (m、1H)、7.73–7.87 (m、2H)、7.87–7.99 (m、1H)、8.03 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)。MS (DCI/ NH_3) m/z 509 ($M+H$) $^+$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ の元素分析計算値：C、56.68；H、5.35；N、11.02。実測値：C、56.68；H、5.62；N、10.68。

20

【0261】

(実施例 57)

N-[(2Z)-4-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

実施例 57 A

(R)-4-tert-ブチル-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チアゾール-2(3H)-イミン

市販の 3,3-ジメチルブタン-2-オン (アルドリッチ) および (R)- (テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン (アルドリッチ) を、実施例 22 A に記載の方法に従って処理して標題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 241 ($M+H$) $^+$ 。

【0262】

実施例 57 B

(S)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

40

2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (8.0 g、42.3 mmol、アルドリッチ) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (1.9 g、46.5 mmol) および (S)- (1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール (5.5 mL、46.5 mmol、アルドリッチ) を加えた。室温で 3 時間攪拌後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 (30 mL) で反応停止した。水層を酢酸エチルによって抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物 12.0 g (100%) を得た。LCMS (APCI+) m/z 285 ($M+H$) $^+$ 。

【0263】

50

実施例 57C

(S)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

実施例 57B (12.0 g、42 mmol) のエタノール (50 mL) 中溶液に、水 15 mL を加え、次に昇温させて 40 °C とした。次に、水酸化ナトリウム (7.8 mL、148 mmol) を加え、次に過酸化水素 (7.3 mL、127 mmol) を各 1 時間隔てて 4 回に分けて加えた。反応混合物を 40 °C でさらに 4 時間加熱した。水酸化ナトリウム (6.7 mL、127 mmol) を加え、次に水 10 mL を加えた。80 °C で 12 時間撹拌した後、反応混合物を冷却し、減圧下に濃縮し、水 100 mL で希釈し、ジエチルエーテルによって抽出した (25 mL で 2 回)。水溶液を 6 N HCl 水溶液で中和して pH 7 とし、減圧下に濃縮して乾固させた。残留物をジクロロメタン (100 mL) に懸濁させ、溶液を加熱して 60 °C とし、濾過し、このプロセスを 3 回繰り返した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、トルエンで共沸脱水して標題化合物 10.2 g (80%) を得た。MS (ESI+) m/z 304 (M+H)⁺。

10

【0264】

実施例 57D

N-[(2Z)-4-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 57A (0.17 g、0.7 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、実施例 57C (0.21 g、0.7 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.11 g、0.7 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.13 g、0.7 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 mL、2.1 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 2 時間撹拌し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で反応停止した。水層を EtOAc によって抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、アナログクス (登録商標) インテリフラッシュ 280 (商標名) を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO₂、5% から 100% の TEA/MeOH/EtOAc (0.1/1/10)/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (s、9H)、1.55-1.72 (m、3H)、1.71-2.06 (m、5H)、2.10-2.23 (m、1H)、2.32 (s、3H)、2.54-2.66 (m、1H)、2.83-3.00 (m、1H)、3.49-3.64 (m、1H)、3.65-3.80 (m、1H)、3.90-4.09 (m、2H)、4.25-4.51 (m、2H)、4.51-4.69 (m、1H)、6.70 (s、1H)、7.29 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.73 (dd、J=8.8、2.7 Hz、1H)、8.01 (d、J=2.0 Hz、1H)；MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺。

20

30

【0265】

(実施例 58)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えて 2-(オキサゾリジン-3-イル)エタノールを用い、実施例 1B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H)、1.57-1.72 (m、1H)、1.75-2.00 (m、3H)、2.64 (t、J=5.75 Hz、2H)、2.91 (t、J=5.75 Hz、2H)、3.44 (q、J=5.95 Hz、2H)、3.60-3.71 (m、1H)、3.74-3.83 (m、1H)、4.13-4.35 (m、6H)、4.43 (t、J=5.35 Hz、1H)、7.27 (s、1H)、7.30 (d、J=8.73 Hz、1H)

40

50

、7.75 (dd、 $J=8.72$ 、 2.38 Hz、1H)、8.01 (d、 $J=2.38$ Hz、1H)；MS (DCI/NH₃) m/z 516 [M+H]⁺。

【0266】

(実施例59)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-シアノ-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}ベンズアミド

実施例59A

5-シアノ-2-フルオロ安息香酸メチル

250 mLの高気密(sure sealed)圧力瓶中、3-ブロモ-4-フルオロベンズニトリル(20 g、100 mmol)のMeOH(150 mL)中溶液に、PdCl₂(dppf)(Heraeus)(0.732 g、1.000 mmol)およびトリエチルアミン(27.9 mL、200 mmol)を加えた。混合物を一酸化炭素で加圧し(約0.41 MPa(60 psi))、100℃で4時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、EtOAcで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、アナログクス(登録商標)インテリフラッシュ280(商標名)(SiO₂、25分間かけて0%から100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た(9.85 g、55%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.89 (s、3H) 7.62 (dd、 $J=10.68$ 、 8.65 Hz、1H) 8.20 (ddd、 $J=8.73$ 、 4.49 、 2.37 Hz、1H) 8.35 (dd、 $J=6.61$ 、 2.20 Hz、1H)；MS (DCI/NH₃) m/z 197 (M+NH₄)⁺。

【0267】

実施例59B

5-シアノ-2-フルオロ安息香酸

実施例59A(535 mg、2.99 mmol)のMeOH(4 mL)中溶液に、NaOH(576 mg、14.40 mmol)のH₂O(4 mL)中溶液を加え、混合物を2時間撹拌し、減圧下に濃縮した。残留物をHCl(12 N)でpH1の酸性とし、EtOAcによって抽出した。有機層を合わせ、脱水し、濃縮して、白色固体を得て、それ以上精製せずに次に用いた。MS (DCI/NH₃) m/z 183 (M+NH₄)⁺。

【0268】

実施例59C

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-シアノ-2-フルオロベンズアミド

実施例59B(535 mg、3.24 mmol)の塩化チオニル(3855 mg、32.4 mmol)中溶液を90℃で2時間加熱した。溶液を冷却し、濃縮し、トルエンで希釈し、濃縮して、2-フルオロ-5-シアノベンゾイルクロライドを得て、それを精製せずに用いた。2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドに代えて2-フルオロ-5-シアノベンゾイルクロライドを用い、実施例22Bに記載の方法に従って標題化合物を収率61%で製造および単離した。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s、9H) 1.58-1.72 (m、1H) 1.82 (qd、 $J=7.01$ 、 6.74 Hz、2H) 1.90-1.97 (m、1H) 3.61-3.70 (m、1H) 3.74-3.83 (m、1H) 4.24-4.35 (m、3H) 7.33 (s、1H) 7.52 (dd、 $J=10.71$ 、 8.72 Hz、1H) 8.02-8.07 (m、1H) 8.40 (dd、 $J=6.94$ 、 2.18 Hz、1H)；MS (DCI/NH₃) m/z 388 (M+H)⁺。

【0269】

実施例59D

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-シアノ-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}ベンズアミド

2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ} ベンズアミド

実施例 2 2 B に代えて実施例 5 9 C を用い、(R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノールに代えて (S) - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノールを用いて、実施例 2 2 C に記載の方法に従って標題化合物を製造および単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H) 1.54 - 1.68 (m、4H) 1.75 - 1.85 (m、2H) 1.86 - 1.98 (m、2H) 2.16 (q、J = 8.59 Hz、1H) 2.31 (s、3H) 2.56 - 2.60 (m、1H) 2.87 - 2.96 (m、1H) 3.61 - 3.69 (m、1H) 3.74 - 3.82 (m、1H) 3.95 - 4.09 (m、2H) 4.18 - 4.30 (m、3H) 7.23 - 7.29 (m、2H) 7.84 (dd、J = 8.72、2.38 Hz、1H) 7.98 (d、J = 2.38 Hz、1H) ; MS (DCI/NH₃) m/z 483 (M+H)⁺。元素分析計算値 C₂₆H₃₄N₄O₃S : C、64.7 ; H、7.1 ; N、11.61。実測値 : C、64.33 ; H、7.34 ; N、11.50。

10

【0270】

(実施例 60)

N - [(2Z) - 4, 5 - ジメチル - 3 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 (3H) - イリデン] - 2 - {[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 60A

4 - メチルベンゼンスルホン酸 (R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル

20

Agricultural and Biological Chemistry (1991), 55 (6), 1685 - 6 に記載の手順に従って、市販の (R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノール (Fluka) から標題化合物を製造した。MS (ESI+) m/z 257 (M+H)⁺。

【0271】

実施例 60B

N - [(2Z) - 4, 5 - ジメチル - 3 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 (3H) - イリデン] - 2 - {[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - アミン (0.5 g、3.9 mmol、Oakwood)、実施例 60A およびヨウ化テトラエチルアンモニウム (0.5 g、1.9 mmol) の N, N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中混合物を 95℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、1 M NaHCO₃ (10 mL) で反応停止した。水層をジクロロメタンによって抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、(R) - 4, 5 - ジメチル - 3 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) チアゾール - 2 (3H) - イミンを得て、それを精製せずに用いた。(R) - 4, 5 - ジメチル - 3 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) チアゾール - 2 (3H) - イミン (5.0 g、2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、実施例 57C (0.6 g、2.0 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.3 g、2.0 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.4 g、2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.8 mL、6.0 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で反応停止した。水層を EtOAc によって抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、アナログクス (登録商標) インテリフラッシュ 280 (商標名) を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO₂、5% から 100% の TEA/MeOH/EtOAc (0.1/1/10)/ヘキサン) によって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.69 - 1.89 (m、4H)、2.15 (s、4H)、2.28 - 2.37 (m、1H)、2.38 (s、3H)、2.43 (s、3H)、2.49 (s、3H)、2.71 - 2.81 (m、1H)、3.04 - 3.

40

50

1.3 (m, 1H)、3.75-3.83 (m, 1H)、3.91-4.00 (m, 1H)、4.11-4.29 (m, 3H)、4.41-4.54 (m, 2H)、7.44 (d、J=8.6 Hz、1H)、7.88 (dd、J=8.9、2.5 Hz、1H)、8.13 (d、J=2.5 Hz、1H)；MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺。

【0272】

(実施例61)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-4-メチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン]-2- { [(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

4, 5-ジメチルチアゾール-2-アミンに代えて5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-アミンを用い、実施例60に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s、9H)、1.53-1.72 (m、4H)、1.74-1.99 (m、4H)、2.18 (q、J=8.7 Hz、1H)、2.33 (s、3H)、2.42 (s、3H)、2.55-2.65 (m、1H)、2.88-2.97 (m、1H)、3.59-3.67 (m、1H)、3.74-3.84 (m、1H)、3.94-4.01 (m、1H)、4.03-4.16 (m、2H)、4.22-4.31 (m、1H)、4.31-4.39 (m、1H)、7.28 (d、J=8.9 Hz、1H)、7.71 (dd、J=8.6、2.5 Hz、1H)、7.95 (d、J=2.5 Hz、1H)；MS (ESI+) m/z 540 (M+H)⁺。

【0273】

(実施例62)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン]-2- [(3S)-モルホリン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例62A

(S)-3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル

4-ベンジルモルホリン-2-カルボン酸に代えて(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸を用い、実施例32Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 218 (M+H)⁺。

【0274】

実施例62B

(3S)-3- { [2- ({ [(2Z)-5-tert-ブチル-3 [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ] メチル } モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル

実施例1A (170 mg、0.4 mmol) および実施例62A (94 mg、0.43 mmol) の脱水THF (10 mL) 中溶液に室温で、1Nカリウムtert-ブトキシド (0.44 mL、0.44 mmol) を加え、混合物を環境温度で1時間攪拌した。反応混合物を、酢酸を加えることでpH6の酸性とし、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶かし、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc-MeOH：9：1で溶離) による残留物の精製によって、標題化合物140 mgを得た。MS (DCI/NH₃) m/z 628 (M+H)⁺。

【0275】

実施例62C

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン]-2- [(3S)-モルホリン-3-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

20

30

40

50

脱水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の実施例 62B (140 mg、0.22 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.09 mL、1.12 mmol) で室温にて2時間処理した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を飽和 NaHCO_3 溶液で希釈し、 EtOAc によって抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 – MeOH : 9:1 で溶離) によって精製して、標題化合物 115 mg を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.33 (s、9H)、1.57–1.70 (m、1H)、1.72–2.00 (m、3H)、2.69–2.88 (m、2H)、3.04–3.16 (m、1H)、3.21–3.45 (m、3H)、3.58–3.71 (m、2H)、3.74–3.90 (m、2H)、4.01 (dd、 $J=6.1$ 、2.2 Hz、2H)、4.17–4.34 (m、3H)、7.25–7.33 (m、2H)、7.76 (dd、 $J=8.9$ 、2.2 Hz、1H)、8.04 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)。MS (DCI/ NH_3) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ の元素分析計算値：C、56.91H、6.11N、7.96。実測値：C、56.95H、6.11N、7.95。

【0276】

(実施例 63)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)イミノ]プロピル}オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 63A

1-ヒドロキシプロパン-2-オンO-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシム

1-ヒドロキシプロパン-2-オン (1 g、13.5 mmol) およびO-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン (1.9 g、16.2 mmol) のメタノール (20 mL) およびピリジン (7 mL) 中混合物を酢酸 (0.23 mL、4 mmol) で処理し、室温で12時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチルによって抽出した。有機抽出液を濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc –ヘキサン-2:1 で溶離) によって精製して、標題化合物 1.8 g を得た。MS (DCI/ NH_3) m/z 174 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0277】

実施例 63B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)イミノ]プロピル}オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1A (215 mg、0.5 mmol) および実施例 63A (120 mg、0.69 mmol) の脱水THF (10 mL) 中溶液に室温で、1Nカリウムtert-ブトキシド (0.6 mL、0.6 mmol) を加え、混合物を2時間撹拌した。酢酸を加えてpH 6とし、混合物を減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc に溶かし、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン– EtOAc 1:1 で溶離) による精製によって、標題化合物 274 mg を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32 (s、9H)、1.46–2.03 (m、13H)、3.43–3.53 (m、1H)、3.61–3.85 (m、3H)、4.15–4.34 (m、3H)、4.73 (s、2H)、5.20 (d、 $J=3.6$ Hz、1H)、7.21–7.36 (m、2H)、7.76 (dd、 $J=8.9$ 、2.2 Hz、1H)、8.00 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)。MS (DCI/ NH_3) m/z 584 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0278】

10

20

30

40

50

(実施例 6 4)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2R)-3-ヒドロキシ-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]プロピル}オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例 6 9 B に記載の手順の副生成物として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s、9H)、1.61-1.90 (m、4H)、3.50-3.72 (m、4H)、4.13-4.43 (m、6H)、5.04 (t、J=5.8 Hz、1H)、7.24-7.39 (m、2H)、7.79 (dd、J=8.7、2.4 Hz、1H)、8.10 (d、J=2.4 Hz、1H)、9.39 (d、J=6.3 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 598 (M+H)⁺。

10

【0279】

(実施例 6 5)

2-[(tert-ブチルアミノ)オキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 6 3 A に代えて N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用い、実施例 6 3 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.11 (s、9H)、1.28-1.35 (m、9H)、1.54-1.70 (m、1H)、1.72-2.01 (m、3H)、3.58-3.70 (m、1H)、3.73-3.86 (m、1H)、4.16-4.35 (m、3H)、7.26 (d、J=5.1 Hz、2H)、7.65-7.81 (m、2H)、8.01 (d、J=2.4 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 500 (M+H)⁺。C₂₄H₃₂F₃N₃O₃S の元素分析計算値：C、57.70H、6.46N、8.41。実測値：C、57.95H、6.66N、8.31。

20

【0280】

(実施例 6 6)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-モルホリン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

実施例 6 6 A

4-ベンジルモルホリン-2-カルボン酸に代えて (S)-4-(tert-ブトキシルカルボニル)モルホリン-2-カルボン酸を用い、実施例 3 2 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 218 (M+H)⁺。

【0281】

実施例 6 6 B

(2S)-2-{[2-({[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル

40

実施例 6 3 A に代えて実施例 6 6 A を用い、実施例 6 3 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 628 (M+H)⁺。

【0282】

実施例 6 6 C

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(2S)-モルホリン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 6 6 B (100 mg、0.16 mmol) の脱水 CH₂Cl₂ (10 mL) 中溶液をトリフルオロ酢酸 (0.06 mL、0.8 mmol) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液で処理し、EtOAc によ

50

って抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO_2 、 CH_2Cl_2 — MeOH 9:1で溶離)によって精製して、標題化合物 60 mgを得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29–1.37 (m、9H)、1.57–1.72 (m、 $J=7.5$ Hz、1H)、1.75–1.93 (m、3H)、2.85–3.11 (m、2H)、3.61–3.71 (m、2H)、3.73–3.85 (m、2H)、3.90–4.08 (m、3H)、4.12–4.38 (m、6H)、7.26–7.36 (m、2H)、7.78 (dd、 $J=8.6$ 、2.5 Hz、1H)、8.11 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)。MS (DCI/NH_3) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ の元素分析計算値：C、55.77H、6.22N、7.80。実測値：C、55.46H、6.34N、7.52。

10

【0283】

(実施例67)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

(S)-2- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えて (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノールを用い、実施例2Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.31 (s、9H)、1.45–1.65 (m、1H)、1.67–1.93 (m、3H)、3.54–3.70 (m、4H)、3.69–3.86 (m、1H)、4.03–4.30 (m、3H)、5.26 (s、2H)、7.04 (s、1H)、7.24 (s、1H)、7.47 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.64 (s、1H)、7.78 (dd、 $J=8.6$ 、1.9 Hz、1H)、8.01 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)。MS (DCI/NH_3) m/z 523 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $0.5\text{H}_2\text{O}\cdot\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ の元素分析計算値：C、56.48；H、5.69；N、10.54。実測値：C、56.16；H、5.41；N、10.54。

20

【0284】

(実施例68)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -2- [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メトキシ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

(S)-2- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに代えて (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノールを用い、実施例2Aに記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.31 (s、9H)、1.52–1.69 (m、1H)、1.69–1.96 (m、3H)、3.58–3.68 (m、4H)、3.70–3.83 (m、1H)、4.09–4.20 (m、2H)、4.19–4.33 (m、1H)、5.06 (s、2H)、7.13–7.29 (m、2H)、7.44–7.62 (m、2H)、7.73 (dd、 $J=8.8$ 、2.0 Hz、1H)、7.95 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)。MS (DCI/NH_3) m/z 523 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $0.5\text{H}_2\text{O}\cdot\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ の元素分析計算値：C、56.48；H、5.69；N、10.54。実測値：C、56.34；H、5.36；N、10.53。

30

40

【0285】

(実施例69)

2- { [(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル] オキシ } -N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 実施例69A

tert-ブチル (1R)-2- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ }

50

— 1 — { [2 — ({ [(2 Z) — 5 — t e r t — ブチル — 3 — [(2 R) — テトラヒドロ
フラン — 2 — イルメチル] — 1 , 3 — チアゾール — 2 (3 H) — イリデン] アミノ } カル
ボニル) — 4 — (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル } エチルカーバメート

実施例 6 3 A に代えて (R) — t e r t — ブチル 2 — { [t e r t — ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } — 1 — (ヒドロキシメチル) エチルカーバメートを用い、実施例 6 3 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI / NH₃) m / z 716 (M + H)⁺。

【 0 2 8 6 】

実施例 6 9 B

2 — { [(2 R) — 2 — アミノ — 3 — ヒドロキシプロピル] オキシ } — N — [(2 Z)
— 5 — t e r t — ブチル — 3 — [(2 R) — テトラヒドロフラン — 2 — イルメチル] — 1
, 3 — チアゾール — 2 (3 H) — イリデン] — 5 — (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 6 9 A (500 mg 、 0.7 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中溶液を 0
℃で、トリフルオロ酢酸 (0.27 mL 、 3.5 mmol) で処理した。混合物を昇温さ
せて室温とし、3 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、飽和 NaHCO₃ で希釈し、
EtOAc によって抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し
、減圧下に濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂ 、 CH₂Cl₂ — MeOH : 6 : 1
で溶離) による精製によって、標題化合物 260 mg を得た。¹H NMR (300 MHz
、 DMSO — d₆) δ ppm 1.33 (s 、 9 H) 、 1.58 — 1.73 (m 、 1 H)
、 1.75 — 2.04 (m 、 3 H) 、 2.25 — 2.43 (m 、 1 H) 、 3.08 (q 、
J = 5.6 Hz 、 1 H) 、 3.36 — 3.53 (m 、 3 H) 、 3.59 — 3.69 (m 、
1 H) 、 3.74 — 3.86 (m 、 1 H) 、 3.94 — 4.01 (m 、 1 H) 、 4.05
— 4.12 (m 、 1 H) 、 4.19 — 4.36 (m 、 3 H) 、 4.68 (t 、 J = 5.2
Hz 、 1 H) 、 7.24 — 7.34 (m 、 2 H) 、 7.76 (dd 、 J = 8.9 、 2.2
Hz 、 1 H) 、 8.07 (d 、 J = 2.4 Hz 、 1 H) ; MS (DCI / NH₃) m / z
502 (M + H)⁺。C₂₃H₃₀F₃N₃O₄S · 0.75 H₂O の元素分析計算値 :
C 53.63 、 H 6.16 、 N 8.16。実測値 : C 53.40 、 H 6.06 、 N 8.1
6。

【 0 2 8 7 】

(実施例 7 0)

N — [(2 Z) — 5 — t e r t — ブチル — 3 — [(2 R) — テトラヒドロフラン — 2 —
イルメチル] — 1 , 3 — チアゾール — 2 (3 H) — イリデン] — 2 — { [(2 Z) — 2 —
(ヒドロキシイミノ) — 3 , 3 — ジメチルブチル] オキシ } — 5 — (トリフルオロメチル
) ベンズアミド

実施例 7 2 (220 mg 、 0.42 mmol) のピリジン (10 mL) 中溶液を、室温
で 24 時間にわたりヒドロキシルアミン塩酸塩 (32 mg 、 0.46 mmol) で処理し
た。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶かし、水およびブラインでそれぞ
れ洗浄した。酢酸エチルを減圧下に除去し、残留物を、クロマトグラフィー (SiO₂ 、
ヘキサン — EtOAc : 2 : 1) によって精製して標題化合物および実施例 7 1 を得た。
¹H NMR (300 MHz 、 DMSO — d₆) δ ppm 1.11 (s 、 9 H) 、 1.3
2 (s 、 9 H) 、 1.56 — 1.67 (m 、 1 H) 、 1.77 — 1.91 (m 、 3 H) 、
3.58 — 3.83 (m 、 2 H) 、 4.13 — 4.31 (m 、 3 H) 、 4.93 (s 、 2
H) 、 7.24 (s 、 1 H) 、 7.34 (d 、 J = 8.5 Hz 、 1 H) 、 7.75 (dd
、 J = 8.8 、 2.0 Hz 、 1 H) 、 7.90 (d 、 J = 2.0 Hz 、 1 H) 、 11.0
9 (s 、 1 H) 。MS (DCI / NH₃) m / z 542 (M + H)⁺。C₂₆H₃₄F₃
N₃O₄S の元素分析計算値 : C 57.66 、 H 6.33 、 N 7.76。実測値 : C 57
.54 、 H 6.27 、 N 7.52。

【 0 2 8 8 】

(実施例 7 1)

N — [(2 Z) — 5 — t e r t — ブチル — 3 — [(2 R) — テトラヒドロフラン — 2 —

イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - { [(2E) - 2 - (ヒドロキシイミノ) - 3, 3-ジメチルブチル] オキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

標題化合物を、実施例70に記載の反応の第2の生成物として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.19-1.23 (m、9H)、1.31 (s、9H)、1.56-1.68 (m、1H)、1.70-1.89 (m、3H)、3.64 (d、J = 8.1 Hz、1H)、3.69-3.83 (m、1H)、4.12-4.29 (m、3H)、4.67 (s、2H)、7.19-7.37 (m、2H)、7.73 (dd、J = 8.6、1.9 Hz、1H)、7.89 (d、J = 2.0 Hz、1H)、11.00 (s、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 542 (M+H)⁺。C₂₆H₃₄F₃N₃O₄Sの元素分析計算値：C 57.66、H 6.33、N 7.76。実測値：C 57.45、H 6.51、N 7.30。

【0289】

(実施例72)

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソプロトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

(R, Z) - N - (5-tert-ブチル-3 - ((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チアゾール-2 (3H) -イリデン) - 2 - ヒドロキシ-5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (実施例62Bから副生物として単離；MS (DCI/NH₃) m/z 429 (M+H)⁺) (330 mg、0.77 mmol)、1-ブromo-3, 3-ジメチルブタン-2-オン (165 mg、0.92 mmol) および炭酸カリウム (106 mg、0.77 mmol) のアセトン (20 mL) 中混合物を昇温させて36時間時間還流し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エステル層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン-EtOAc：2：1で溶離) によって精製して、標題生成物255 mgを得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.15-1.20 (m、9H)、1.32 (s、9H)、1.59-1.70 (m、1H)、1.74-2.00 (m、3H)、3.61-3.69 (m、1H)、3.71-3.84 (m、1H)、4.14-4.37 (m、3H)、5.30 (s、2H)、6.99 (d、J = 8.7 Hz、1H)、7.26 (s、1H)、7.69 (dd、J = 8.9、2.2 Hz、1H)、7.97 (d、J = 2.8 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 527 (M+H)⁺。C₂₆H₃₃F₃N₂O₄Sの元素分析計算値：C 59.30、H 6.32、N 5.32。実測値：C 59.27、H 6.59、N 5.34。

【0290】

(実施例73)

N - [(2Z) - 5-tert-ブチル-3 - [(2R) - テトラヒドロフラン-2 - イルメチル] - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] - 2 - 「[2 - (ヒドロキシイミノ) プロピル] オキシ」 - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例63B (250 mg、0.43 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液をp-トルエンスルホン酸 (81 mg、0.43 mmol) で室温にて4日間処理した。混合物を減圧下に濃縮し、飽和NaHCO₃で希釈し、酢酸エチルによって抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン-EtOAc 1：1で溶離) による精製によって、標題化合物180 mgを得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (s、9H)、1.56-1.67 (m、1H)、1.77-1.91 (m、6H)、3.58-3.83 (m、2H)、4.13-4.31 (m、3H)、4.73 (s、2H)、7.24 (s、1H)、7.30 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.75 (dd、J = 8.8、2.0 Hz、1H)、8.00 (d、J = 2.0 Hz、1H)、11.00 (s、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 500 (M+H)⁺。C₂₃H₂₈F₃

$N_3O_4S \cdot 2.5H_2O$ の元素分析計算値：C 50.99、H 5.33、N 7.39。
 実測値：C 50.73、H 6.11、N 7.72。

【0291】

(実施例74)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[2-メチル-2-(1H-ピロール-1-イル)プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例63Aに代えて2-メチル-2-(1H-ピロール-1-イル)プロパン-1-オールを用い、実施例63Bに記載の方法に従って標題化合物を製造した。クロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン-Et₂O：2：1で溶離)による精製によって、標題化合物190mgを得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.34(s、9H)、1.56-1.67(m、7H)、1.75-1.92(m、3H)、3.66(t、J=7.5Hz、1H)、3.73-3.83(m、1H)、4.13(s、2H)、4.18-4.31(m、3H)、5.90(t、J=2.2Hz、2H)、6.97(t、J=2.2Hz、2H)、7.18(d、J=8.7Hz、1H)、7.27(s、1H)、7.71(dd、J=8.7、2.4Hz、1H)、7.99(d、J=2.4Hz、1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 550(M+H)⁺。

【0292】

(実施例75)

2-[(アセチルアミノ)オキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1A(150mg、0.35mmol)およびN-ヒドロキシアセトアミド(52.3mg、0.70mmol)のTHF(10mL)中混合物にナトリウムtert-ブトキシド(67.0mg、0.70mmol)を加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、ブラインで洗浄した。水相をエーテルによって抽出し(20mLで2回)、MgSO₄で脱水し、濾過した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、アナログクス(登録商標)インテリフラッシュ280(商標名)を用いるSiO₂でのFC(ヘキサン-EtOAc：0%から30%で溶離)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ ppm 1.19(s、9H)、1.21(m、1H)、1.37(s、1H)、1.94(s、2H)、1.97-2.11(m、1H)、3.65-3.92(m、2H)、3.99-4.33(m、2H)、4.34-4.55(m、1H)、6.82(s、1H)、7.66(dd、J=9.2、2.4Hz、1H)、8.34(d、J=8.8Hz、1H)、8.61(d、J=2.4Hz、1H)；MS(ESI) m/z 486(M+H)⁺。

【0293】

(実施例76)

2-[(tert-ブチルアミノ)オキシ]-N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1Aに代えて実施例41Aを用い、実施例63Aに代えてN-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、実施例63Bに記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.12(s、9H)、1.28-1.36(m、9H)、3.21-3.30(m、3H)、3.71(t、J=5.4Hz、2H)、4.35(t、J=5.6Hz、2H)、7.17-7.32(m、2H)、7.63-7.84(m、2H)、8.01(d、J=2.4Hz、1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 474(M+H)⁺。0.5H₂O·C₂₂H₃₀F₃N₃O₃Sの元素分析計算値：C、55.80；H、6.39；N、8.87。実測値：C、55.86；H、6.51；N、8.51。

【0294】

10

20

30

40

50

(実施例 77)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({(2S)-1-[2-(ヒドロキシイミノ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 77 A

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-{[(2S)-1-(2-オキソプロピル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)- (テトラヒドロフラン-2-イル)メタノールに代えて (S)-1-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オンを用い、実施例 22 C に記載の方法に従って標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 568 (M+H)⁺。

【0295】

実施例 77 B

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-({(2S)-1-[2-(ヒドロキシイミノ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 72 に代えて実施例 77 A を用い、実施例 70 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.25-1.40 (m、9H)、1.50-2.04 (m、11H)、2.22 (q、J=8.2 Hz、1H)、2.73-3.01 (m、3H)、3.54-3.87 (m、3H)、3.88-4.11 (m、2H)、4.11-4.38 (m、3H)、7.16-7.39 (m、2H)、7.74 (dd、J=8.7、2.8 Hz、1H)、7.93 (d、J=2.4 Hz、1H)、10.25-10.50 (m、1H) MS (DCI/NH₃) m/z 583 (M+H)⁺。0.5 H₂O・C₂₈H₃₇F₃N₄O₄S の元素分析計算値：C、57.72；H、6.40；N、9.62。実測値：C、57.39；H、6.43；N、9.20。

【0296】

(実施例 78)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(ジエチルアミノ)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 63 A に代えて N、N-ジエチルヒドロキシルアミンを用い、実施例 63 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。クロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサナー E t₂O：7：3 で溶離) による精製によって、標題化合物 120 mg を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (t、J=7.5 Hz、6H)、1.31-1.36 (m、9H)、1.61-1.72 (m、1H)、1.76-1.99 (m、3H)、2.87-3.06 (m、J=6.8 Hz、4H)、3.66 (t、J=7.5 Hz、1H)、3.74-3.87 (m、1H)、4.16-4.38 (m、3H)、7.26 (s、1H)、7.65-7.82 (m、2H)、8.00 (d、J=2.4 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 500 (M+H)⁺。C₂₄H₃₂F₃N₃O₃S の元素分析計算値：C 57.70、H 6.46、N 8.41。実測値：C 57.44、H 6.64、N 8.05。

【0297】

(実施例 79)

N-[(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-[(イソプロピルア

10

20

30

40

50

ミノ) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 6 3 A に代えて N-イソプロピルヒドロキシルアミンを用い、実施例 6 3 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d、J = 6.3 Hz、6H)、1.32 (s、9H)、1.60 - 1.70 (m、1H)、1.76 - 2.00 (m、3H)、3.25 - 3.30 (m、J = 6.3 Hz、1H)、3.59 - 3.70 (m、1H)、3.74 - 3.85 (m、1H)、4.19 - 4.36 (m、3H)、7.26 (s、1H)、7.55 (d、J = 5.6 Hz、1H)、7.68 - 7.81 (m、2H)、8.02 (d、J = 2.4 Hz、1H)。MS (DCI/NH₃) m/z 486 (M+H)⁺。C₂₃H₃₀F₃N₃O₃S の元素分析計算値：C 56.89、H 6.23、N 8.65。実測値：C 56.88、H 6.13、N 8.24。

10

【0298】

(実施例 80)

N - [(2Z) - 5 - tert - ブチル - 3 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 (3H) - イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ({ [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチリデン] アミノ } オキシ) ベンズアミド

(R) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルに代えて (E) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オンオキシムを用い、実施例 1 B に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.37 (s、9H)、1.60 - 2.17 (m、4H)、2.36 (s、3H)、3.73 - 3.91 (m、2H)、4.14 - 4.23 (m、1H)、4.23 - 4.36 (m、1H)、4.44 (dd、J = 13.56、2.71 Hz、1H)、6.88 (s、1H)、7.65 - 7.65 (m、1H)、7.66 (s、1H)、8.34 (s、1H)；MS (ESI) m/z 538 (M+H)⁺。

20

【0299】

(実施例 81)

N - [(2Z) - 5 - tert - ブチル - 3 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 (3H) - イリデン] - 2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ } - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

(R) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルに代えて (R) - プロパン - 1, 2 - ジオールを用い、実施例 1 B に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.23 (d、J = 6.41 Hz、3H) 1.36 (s、9H) 1.66 (dd、J = 12.51、7.93 Hz、1H) 1.78 - 1.84 (m、1H) 1.86 - 1.94 (m、1H) 1.98 - 2.13 (m、1H) 3.76 - 3.80 (m、1H) 3.80 - 3.91 (m、2H) 4.17 - 4.26 (m、2H) 4.29 (dd、J = 6.71、2.75 Hz、1H) 4.35 (dd、J = 9.46、2.44 Hz、1H) 4.41 - 4.51 (m、1H) 6.90 (s、1H) 7.08 (d、J = 8.54 Hz、1H) 7.62 (dd、J = 8.54、2.14 Hz、1H) 8.26 (d、J = 1.83 Hz、1H)；MS (DCI/NH₃) m/z 487 (M+H)⁺。

40

【0300】

(実施例 82)

2 - { [2 - (tert - ブトキシイミノ) プロピル] オキシ } - N - [(2Z) - 5 - tert - ブチル - 3 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 (3H) - イリデン] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例 82 A

1 - ヒドロキシプロパン - 2 - オン (0.74 g、10 mmol) および O - tert - ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.38 g、11 mmol) のピリジン (10 mL) 中混合物を室温で 8 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルと水

50

との間で分配した。酢酸エステル層を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン- Et_2O 1:1で溶離)によって精製して、標題化合物650mgを得た。 ^1H NMR(300 MHz、 $DMSO-d_6$) δ ppm 1.21 (s、9H)、1.76 (s、3H)、3.89 (d、 $J=5.9$ Hz、2H)、5.04 (t、1H)。MS(DCI/ NH_3) m/z 146 ($M+H$)⁺。

【0301】

実施例82B

2- { [2-(tert-ブトキシイミノ)プロピル] オキシ} -N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] -5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例63Aに代えて実施例82Aを用いることで、実施例63Bに記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR(300 MHz、 $DMSO-D_6$) δ ppm 1.23 (s、9H)、1.31-1.35 (m、9H)、1.58-1.69 (m、1H)、1.75-1.94 (m、6H)、3.59-3.70 (m、1H)、3.74-3.85 (m、1H)、4.16-4.35 (m、3H)、4.72 (s、2H)、7.23-7.36 (m、2H)、7.73 (dd、 $J=8.8$ 、2.0 Hz、1H)、7.99 (d、 $J=2.7$ Hz、1H)。MS(DCI/ NH_3) m/z 556 ($M+H$)⁺。 $C_{27}H_{36}F_3N_3O_4S$ の元素分析計算値：C 58.36、H 6.53、N 7.56。実測値：C 58.40、H 6.41、N 7.08。

【0302】

(実施例83)

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3-(2R)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] -2- [(シクロペンチリデンアミノ) オキシ] -5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代えてシクロペンタノンオキシムを用い、実施例1Bに記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR(300 MHz、 $DMSO-d_6$) δ ppm 1.33 (s、9H)、1.60-1.98 (m、8H)、2.62 (t、 $J=7.34$ Hz、2H)、3.28-3.33 (m、2H)、3.59-3.86 (m、2H)、4.18-4.36 (m、3H)、7.28 (s、1H)、7.57-7.66 (m、1H)、7.72-7.79 (m、1H)、8.13 (d、 $J=2.38$ Hz、1H)；MS(ESI) m/z 510 ($M+H$)⁺。

【0303】

(実施例84)

N- [(2Z)-5-tert-ブチル-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] -2-({ [1-メチル-2-オキソプロピリデン] アミノ} オキシ) -5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルに代えて(E)-3-(ヒドロキシイミノ)ブタン-2-オンを用い、実施例1Bに記載の方法に従って標題化合物を製造した。 ^1H NMR(300 MHz、 $DMSO-d_6$) δ ppm 1.30-1.35 (m、9H)、1.58-1.71 (m、1H)、1.74-1.97 (m、3H)、2.13 (s、3H)、2.43 (s、3H)、3.58-3.70 (m、1H)、3.72-3.84 (m、1H)、4.15-4.36 (m、3H)、7.30 (s、1H)、7.75-7.92 (m、2H)、8.21 (d、 $J=2.37$ Hz、1H)；)。MS(ESI) m/z 512 ($M+H$)⁺。

【0304】

以上の詳細な説明および添付の実施例が例示的なものに過ぎず、専ら添付の特許請求の範囲およびその均等物によって定義される本発明の範囲に対する限定と受け止めるべきではないことは明らかである。開示の実施形態に対する各種の変更および修正は、当業者

には明らかであろう。化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤および／または本発明の使用方法など（これらに限定されるものではない）のそのような変更および修正は、本発明の精神および範囲を逸脱しない限りにおいて実施可能である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/056179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D277/46 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/427 A61P29/00		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 820 504 A (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]) 22 August 2007 (2007-08-22) pages 225-229; claim 1; compounds 272,2669 -----	1-25
☐ 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 document 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 4 November 2009		Date of mailing of the international search report 09/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Grassl, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/056179

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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:

see additional sheet

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009/056179

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,2,13,14,22-25 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A1 is G1a-G1b.

2. claims: 1-2(part),3,4,13-15(part),21-25(part)

Compounds according to claim 1 in which A1 is (CR1aR1b)q1-G1c.

3. claims: 1-2(part),5-8,13-16(part),17,18,21-25(part)

Compounds according to claim 1 in which A1 is (CR1aR1b)q1-A2 or (CR1gR1h)q2-A4.

4. claims: 1-2(part),9-12,13-16(part),19,20,21-25(part)

Compounds according to claim 1 in which A1 -N(Rb)C(O)Ra, -N(Rb)C(O)ORd, -N(Rb)C(O)N(Rb)(Rc), -N(Rb)(Rc), -N=C(Rp)(Rq) or X4, and A1 together is N=N(Rcx).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/056179

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1820504	A	22-08-2007	AU 2005303223 A1	18-05-2006
			CA 2587667 A1	18-05-2006
			WO 2006051704 A1	18-05-2006
			US 2008312435 A1	18-12-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	C 0 7 D 417/14 C S P	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ダート, マイケル・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60035、ハイランド・パーク、イエール・レイン・844
- (72)発明者 フロスト, ジェニファー・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ステイブンス・コート・343
- (72)発明者 コラサ, テオドジョ
アメリカ合衆国、イリノイ・60046、レイク・ビラ、ウォールデン・レイン・118
- (72)発明者 リー, トンメイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60044、レイク・ブラフ、サンクチュアリ・レイン・12877
- (72)発明者 リウ, ボー
アメリカ合衆国、イリノイ・60085、ウォーキーガン、ウエスト・タツカー・レイン・4529
- (72)発明者 ペレスーメドラノ, アルトゥーロ
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ウインドジャマー・コート・7
- (72)発明者 パテル, ミーナ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、プレイリー・ロード・31183
- (72)発明者 ワン, シュエチン
アメリカ合衆国、イリノイ・60202、エバンストン、シカゴ・アベニュー・811
- (72)発明者 ペディ, シュリダール
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、マンチエスター・サークル・1041

Fターム(参考) 4C033 AD11 AD15 AD17 AD20

4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 CC62 CC75 DD04 DD12 DD34 DD62

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04

NA14 ZA01 ZA36 ZA70 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZC35