

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4559078号  
(P4559078)

(45) 発行日 平成22年10月6日(2010.10.6)

(24) 登録日 平成22年7月30日(2010.7.30)

(51) Int. Cl.		F I
<b>CO7D 277/20</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 277/52
<b>CO7D 277/52</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 417/06
CO7D 417/06	(2006.01)	CO7D 417/12
CO7D 417/12	(2006.01)	CO7D 417/14
CO7D 417/14	(2006.01)	A61K 31/426

請求項の数 1 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-545636 (P2003-545636)	(73) 特許権者	501354233
(86) (22) 出願日	平成14年11月22日(2002.11.22)		ビオヴィトルム・アクチボラゲット (プブリクト)
(65) 公表番号	特表2005-509675 (P2005-509675A)		Biovitrum AB (publ)
(43) 公表日	平成17年4月14日(2005.4.14)		スウェーデン、エスエー-112 76ストックホルム
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/002140	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開番号	W02003/043999		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開日	平成15年5月30日(2003.5.30)	(74) 代理人	100084146
審査請求日	平成17年11月21日(2005.11.21)		弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	0103911-4	(74) 代理人	100122301
(32) 優先日	平成13年11月22日(2001.11.22)		弁理士 富田 憲史
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)	(74) 代理人	100127638
(31) 優先権主張番号	60/348,617		弁理士 志賀 美苗
(32) 優先日	平成14年1月14日(2002.1.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 11-ペクターヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1のインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

・ 3-クロロ-2-メチル-N-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

・ メチル(2-{[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)アセタート

・ (2-{[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

・ 3-クロロ-2-メチル-N-[5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

・ 2-(2-{[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)-N,N-ジイソプロピルアセトアミド

からなる群より選択される化合物もしくはその塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

本出願は、2001年11月22日に出願されたスウェーデン国出願第0103911-4号、および2002年1月14日に出願された米国仮出願第60/348,617号についての優先権を主張するものであり、引用することによって、これらの内容は本明細書に取り込まれる。

## 【0002】

## 技術分野

本発明は、新規化合物、その化合物を含有する医薬組成物、ならびに医薬におけるその化合物の使用およびヒトの11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素 (11 HSD1) に作用する薬剤の調製のためのその化合物の使用に関する。

## 【0003】

## 背景

1. グルコルチコイド、糖尿病および肝臓のグルコース生成

半世紀以上にわたって、グルコルチコイドが糖尿病において主要な役割を有すること、たとえば糖尿病の動物から下垂体または副腎を除去すると、糖尿病の最も深刻な症状が緩和し、そして血中のグルコースの濃度が低下することが知られてきた (Long, C. D. および F. D. W. Leukins (1936) J. Exp. Med. 63: 465 - 490; Housay, B. A. (1942) Endocrinology 30: 884 - 892)。グルコルチコイドによって、グルカゴンが肝臓に影響を与えることが可能となることも十分に確立されている。

10

## 【0004】

局所でのグルコルチコイドの効果の重要な調節因子としての11 HSD1の役割と、それゆえに肝臓のグルコース生成の役割は十分に立証されている (たとえば、Jamiesonら (2000) J. Endocrinol. 165: p. 685 - 692を参照すること)。非特異的な11 HSD1インヒビターであるカルベノキソロンで処理することによって、健常人ボランティアにおける肝臓のインスリン感受性が改善した (Walker, B. R.ら (1995) J. Clin. Endocrinol. Metab. 80: 3155 - 3159)。さらに、マウスとラットとによる異なる実験によって、予想されるメカニズムが確立されてきた。これらの研究から、肝臓のグルコース生成における二つの鍵酵素: すなわち、糖新生における律速酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) ならびに糖新生およびグリコーゲン分解に共通する最後の工程を触媒するグルコース - 6 - ホスファターゼ (G6Pase) のmRNAレベルと活性とが減少することが示された。最後に、11 HSD1遺伝子がノックアウトされたマウスでは、血中グルコースレベルおよび肝臓のグルコース生成が減少する。このモデルからのデータから、11 HSD1の阻害によっては、予想されるような低血糖症は発症しないだろうことも確認される。というのは、PEPCKおよびG6Paseの基礎レベルは、グルコルチコイドとは独立して制御されるからである (Kotelevtsev, Y.ら (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 14924 - 14929)。

20

30

## 【0005】

FR2,384,498では、強力な血糖低下効果を有する化合物が開示されている。したがって、これらの化合物による高血糖症の治療は、低血糖症を引き起こすかもしれない。

## 【0006】

2. 肥満症および肥満症に関連する心臓血管のリスクファクターの低減の可能性

肥満症は、シンドロームXならびに大部分 (>80%) の2型糖尿病に関する重要な要因であり、そして大網の脂肪が主に重大であるように思われる。腹部の肥満は、グルコース不耐症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、およびいわゆるシンドロームX (たとえば、血圧の上昇、HDLレベルの低下およびVLDLレベルの増加など) とされるその他の要因と密接に関わっている (MontagueおよびO'Rahilly, Diabetes 49: 883 - 888, 2000)。脂肪前駆細胞 (間質細胞) における酵素の阻害によって、脂肪細胞への分化の速度が低下することが示されている。このことから、大網の脂肪の貯蔵の拡張が弱まる (恐らくは減少する) 結果に至ること、すなわち中心性肥満が軽減することが予想される (Bujalska, I. J., S. KumarおよびP. M. Stewart (1997) Lancet 349: 1210 - 1213)。

40

## 【0007】

成熟した脂肪細胞において11 HSD1を阻害することによって、プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター-1 (PAI - 1) - 独立性の心臓血管のリスクファクターの分泌が減少することが予想される (Halleux, C. M.ら (1999) J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4097 - 4105)。さらに、グルコルチコイド「活性」と心臓血管のリスクファクターとの間

50

には明らかな相関関係があり、このことは、グルココルチコイドの影響を低下させることは有益となるだろうことを示唆する (Walker, B. R.ら (1998) Hypertension 31 : 891 - 895 ; Fraser, R.ら (1999) Hypertension 33 : 1364 - 1368)。

【 0 0 0 8 】

副腎摘出によって、絶食による、食物摂取量と視床下部での神経ペプチドYの発現の両方を増加させる効果が弱まる。このことは、食物摂取の促進に関するグルココルチコイドの役割を支持し、そして脳内での11 HSD1の阻害によって満腹感が増加するかもしれないこと、そしてそれゆえに食物摂取量が減少するかもしれないことを示唆する (Woods, S. C.ら (1998) Science, 280 : 1378 - 1383)。

【 0 0 0 9 】

10

3. 膵臓への有益な効果の可能性

単離されたネズミの膵臓 - 細胞にて11 HSD1を阻害すると、グルコース誘導性のインスリン分泌が向上する (Davani, B.ら (2000) J. Biol. Chem. 2000年11月10日 ; 275 (45) : 34841 - 4)。グルココルチコイドが膵臓のインスリン放出をインビボで減少させることは既に知られていた (Billaudel, B.およびB. C. J. Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11 : 555 - 560)。したがって、11 HSD1を阻害することによって、肝臓および脂肪への効果以外の糖尿病の治療についてのその他の有益な効果が生じることが予想される。

【 0 0 1 0 】

4. 認知および痴呆への有益な効果の可能性

ストレスおよびグルココルチコイドは、認知機能に影響を与える (de Quervain, D. J. - F., B. Roozendaal, およびJ. L. McGaugh (1998) Nature 394 : 787 - 790)。酵素11 HSD1は脳内のグルココルチコイド作用のレベルをコントロールし、したがって、神経毒症状の一因である (Rajan, V., C. R. W. Edwards, およびJ. R. Seckl, J. (1996) Neuroscience 16 : 65 - 70 ; Seckl, J. R., Front. (2000) Neuroendocrinol. 18 : 49 - 99)。未発表の結果からは、非特異的な11 HSD1インヒビターで処理したラットにおける顕著な記憶力の向上が示されている (J. Seckl, 私信)。上記のことおよび脳内グルココルチコイドの公知の効果に基づいて、脳内の11 HSD1を阻害することによって、不安感を軽減できるかもしれないことも提案できるかもしれない (Tronche, F.ら (1999) Nature Genetics 23 : 99 - 103)。したがって、総合すれば、ヒトの脳内の11 HSD1を阻害するという仮説によって、コルチゾンのコルチゾールへの再活性化を抑制し、そして神経生存およびその他の神経機能の側面に与えるグルココルチコイド介在性の有害な影響、たとえば認知障害、うつ病および食欲の増加 (前項) を防御するだろう。

20

30

【 0 0 1 1 】

WO99/02502号では、CNS障害を治療するための、5HT<sub>6</sub>レセプターのアンタゴニストが開示されている。チアゾールのこのようなアンタゴニストの構造は、本発明によるところの化合物とは、前者が4位にアリアル基を有する点で異なっている。さらに、11 HSD1の活性については何らの言及もない。

【 0 0 1 2 】

5. 11 HSD1インヒビターを用いての免疫調節の活用の可能性

グルココルチコイドは免疫系を抑制するというのが、一般的な認識である。しかし、実際のところは、免疫系とHPA (視床下部 - 下垂体 - 副腎) の軸とは動的に相互作用している (Rook, G. A. W. (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 13 : 576 - 581)。細胞性応答と体液性応答との間のバランスは、グルココルチコイドによって調節されている。高いグルココルチコイド活性、たとえばストレスがかかった状態は、体液性応答と関係がある。したがって、酵素11 HSD1を阻害することは、応答を細胞性応答に変化させる手段として提案されてきた。

40

【 0 0 1 3 】

結核、ハンセン病および乾癬などのある特定の病状において、実際は細胞性応答が適切な場合であっても、免疫反応は通常、体液性応答の方に偏る。局所または全身にて11 HSD1を一時的に阻害することを利用して、免疫系を適切な応答の方に押しやること

50

かもしれない (Mason, D. (1991) Immunology Today 12 : 57 - 60 ; Rookら、上掲)。

【 0 0 1 4 】

望むのであれば、この場合に一時的に、11 HSD1の阻害をよく似たやり方で利用すると、免疫化に関連して免疫応答が追加刺激され、得られるであろう細胞性応答をより確実にすることができるだろう。

【 0 0 1 5 】

#### 6. 眼内圧の低下

最近のデータから、グルココルチコイドターゲットレセプターのレベルと11 HSD1酵素のレベルが緑内障の罹りやすさを決定することが示されている (Stokes, J.ら (2000) Invest. Ophthalmol. 41 : 1629 - 1638)。さらに、眼内圧を下げるための新しいアプローチとして11 HSD1を阻害することが最近紹介されていた (Walker E. A.ら、1999年6月12 - 15日、San DiegoでのEndocrine society meetingにおけるポスターのP3 - 698)。11 HSD1の非特異的インヒビターであるカルベノキソロンを摂取すると、健康な対象において、眼内圧が20%まで低下することが示された。眼において、11 HSD1の発現は角膜上皮の基底細胞、角膜の非着色性上皮組織 (水が生産される部位)、毛様筋ならびに虹彩の括約筋および散大筋に限定されている。対照的に、遠縁のイソ酵素である11 HSD2は、非着色性の毛様体上皮および角膜内皮で強く発現している。排水部位である小柱網には、酵素はまったくみられない。したがって、11 HSD1には、排水よりもむしろ水の生産についての役割があることが示唆される。しかし、このことが、グルココルチコイドレセプターの活性化の妨害もしくはミネラルコルチコイドレセプターの活性化の妨害、またはその両方によるものかどうかについては、現在のところ不明である。

【 0 0 1 6 】

#### 7. 骨粗鬆症の緩和

グルココルチコイドには、骨格の発達および骨格の機能に関して不可欠な役割があるが、過剰な時は有害となる。少なくとも部分的な骨形成の阻害によってグルココルチコイド誘導性の骨量喪失が導かれる。この阻害には、骨芽細胞の増殖およびコラーゲンの合成が抑制されることが含まれる (Kim, C. H.、S. L. ChengおよびG. S. Kim (1999) J. Endocrinol. 162 : 371 - 379)。グルココルチコイドの効果に関しての11 HSD1の重要な役割を示す非特異的インヒビターのカルベノキソロンによって、骨結節の形成に与える負の効果を阻むことができた (Bellows, C. G.、A. CiacciaおよびJ. N. M. Heersche (1998) Bone 23 : 119 - 125)。その他のデータからは、破骨細胞中で活動するグルココルチコイドを十分に高いレベルとすることに関する、そしてそれゆえに、骨吸収を増加させることに関する11 HSD1の役割について示されている (Cooper, M. S.ら (2000) Bone 27 : 375 - 381)。総合すれば、これらの異なるデータは、11 HSD1を阻害することは、並行して働いている二つ以上のメカニズムによって、骨粗鬆症に対する有益な効果をもたらすかもしれないことを示している。

【 0 0 1 7 】

#### 8. 高血圧症の緩和

胆汁酸は11 - β - ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ2を阻害する。このことは、尿代謝の割合を研究することによって示されるように、コルチゾンよりもコルチゾールの方に体全体のバランスを移すという結果をもたらす (Quattropani C, Vogt B, Odermatt A, Dick B, Frey BM, Frey FJ. 2001. J Clin Invest. 11月号 ; 108 (9) : 1299 - 305。「胆汁うっ滞を患う患者における11 - β - ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性の低下」)。選択的なインヒビターによる肝臓における11 HSD1活性の低下から、胆管閉塞を除去する外科的治療を待っている間に、この不均衡が逆転することと、高血圧症などの症状に急激に適応することが予想される。

【 0 0 1 8 】

WO99/65884号では、サイクリン依存性キナーゼのアミノチアゾールインヒビターの炭素が置換されたものが開示されている。これらの化合物を、たとえばガンに対して、炎症に対しておよび関節炎に対して用いることができるかもしれない。米国特許第5,856,347号

10

20

30

40

50

では、2-アミノチアゾール誘導体および/またはその塩を含有する抗菌性調製品すなわち殺菌剤が開示されている。さらに、米国特許第5,403,857号では、5-リポキシゲナーゼ阻害活性を有するベンゼンスルホンアミド誘導体が開示されている。さらに、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン類が開示されている：鎮痛性テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン類。Fr. Addn. (1969)、18 pp、Addn. to Fr. 1498465。CODEN：FAXXA3；FR 94123 19690704 CAN 72：100685 AN 1970：100685 CAPLUSおよび4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン類。Neth. Appl. (1967)、39 pp。CODEN：NAXXAN NL 661 0324 19670124 CAN 68：49593、AN 1968：49593 CAPLUS。しかしながら、上記の開示には、本発明によるところの化合物、または糖尿病、肥満症、緑内障、骨粗鬆症、認知障害、免疫障害、うつ病および高血圧症を治療するためのそれらの使用についてはまったく見られない。

10

## 【0019】

米国特許第5,594,021号および米国特許第6,030,991号では、エンドセリンペプチドがエンドセリンレセプターに結合することを阻害する化合物が開示されている。このような化合物のチアゾール構造は、本発明によるところの化合物とは、前者が4位および5位の両方とも置換されていない点で異なっている。さらに、11 HSD1の活性については何らの言及もない。

## 【0020】

WO01/54691号では、抗菌剤としてのチアゾール化合物が開示されている。このような化合物の抗菌性効果だけが、薬理学上の実例で示されている。これらの化合物は、本発明によるところの化合物とは、前者の5位が置換されていないか、2位に遊離のアミノ基を持つかのいずれかの点で異なっている。

20

## 【0021】

米国特許第5,783,597号では、PGE<sub>2</sub>およびLTB<sub>4</sub>のインヒビターとしてのチオフェン誘導体が開示されている。11 HSD1の活性については何らの言及もない。

## 【0022】

したがって、糖尿病、肥満症、緑内障、骨粗鬆症、認知障害、免疫障害、うつ病および高血圧症を治療する際に有用な新規化合物の必要性が存在する。

## 【0023】

発明の要旨

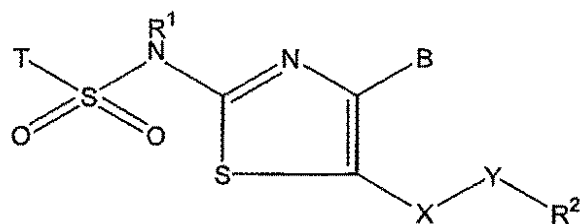
本発明によるところの化合物によって上記の課題が解決され、そしてこの化合物は、開発され続けてきた、ヒトの11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素(11-β-HSD<sub>1</sub>)を阻害する新しいクラスの化合物を包含する。そしてそれゆえに、この化合物は、糖尿病、肥満症、緑内障、骨粗鬆症、認知障害、免疫障害および高血圧症などの疾患の治療に役立つだろう。

30

## 【0024】

本発明の一つの目的は、式(1)

## 【化1】



40

(式中、

Tはアリール環もしくはヘテロアリール環であり、必要に応じて独立して[R]<sub>n</sub>で置換されていてもよく、ここでnは0-5の整数であり、およびRは水素、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、必要に応じてハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル、必要に応じてハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、カル

50

ボキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、アリーールオキシ、アリーールスルホニル、アリーールアミノであり、ここでさらに、アリーール残基、ヘテロアリーール残基およびアリーールオキシ残基およびヘテロ環の一以上の位置は、必要に応じて互いに独立して、 $C_{1-6}$ -アシル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ、シアノ、ニトロ、水素、ハロゲン、必要に応じてハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ -アルキル、必要に応じてハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ -アルコキシ、必要に応じて一置換もしくは二置換されていてもよいアミド、(ベンゾイルアミノ)メチル、カルボキシ、2-チエニルメチルアミノもしくは( { [4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ } カルボニル) で置換されていてもよく；もしくは、Tは5-(ジメチルアミノ)-1-ナフチルおよび一以上のベンゼンアミノ、ベンジルアミノ、3-ピリジルメチルアミノおよび2-チエニルメチルアミノで置換されたフェニルから選択され；

$R^1$ は水素または $C_{1-6}$ -アルキルであり；

Xは $CH_2$ またはCOであり；

Yは $CH_2$ 、COまたは単結合であり；

Bは水素、 $C_{1-6}$ -アルキルまたはジメチルアミノメチルであり；

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ -アルキル、アジド、アリーールチオ、ヘテロアリーールチオ、ハロゲン、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、3-オキソ-4-モルホリノリニルメチレン、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルから選択され；

$NR^3R^4$ 、ここで $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して水素、エチル、イソプロピル、 $n$ -プロピル、必要に応じてハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-メチルイミダゾリルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、アリーール、必要に応じてハロゲン化されていてもよいアリーールスルホニル、フリルカルボニル、テトラヒドロ-2-フランメチル、 $N$ -カルボエトキシピペリジルもしくは一以上のアリーール、ヘテロ環もしくはヘテロアリーールで置換された $C_{1-6}$ -アルキルから選択されるか、または $NR^3R^4$ は一緒になって、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、モルホリン、オキサゼピン、オキサゾール、チオモルホリン、1,1-ジオキシドチオモルホリン、2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリニル)、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルであるヘテロ環系を表し、ここでこのヘテロ環系は必要に応じて $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アシル、ヒドロキシ、オキソ、 $t$ -ブトキシカルボニルで置換されていてもよく；

$OCNOR^3R^4$ 、ここで $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して水素、 $C_{1-6}$ -アルキルから選択されるか、またはモルホリニルに帰属する $N$ -原子と一緒に形成し；

$R^5O$ 、ここで、 $R^5$ は水素、必要に応じてハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ -アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $C_{1-6}$ -アシル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、2-カルボメトキシフェニルであり；

もしくはその塩、その水和物もしくはその溶媒和物；

ただし；

Xが $CH_2$ であり、Yが $CH_2$ である場合、 $R^2$ はメチル、エチル、ジエチルアミノ、1-ピロリジニルおよび1-ピペリジニルではなく；

Xが $CH_2$ であり、Yが $CH_2$ であり、 $R^2$ がモルホリニルである場合、Tは4-メチルフェニルではなく；

Xが $CH_2$ であり、YがCOである場合、 $R^2$ はヒドロキシではなく；

Xが $CH_2$ であり、Yが単結合である場合、 $R^2$ はエチルおよび $n$ -プロピルではなく；

Xが $CH_2$ であり、Yが単結合であり、 $R^2$ がメチルであり、Bがメチルである場合、Tは3-クロロ-2-メチルフェニルではなく；

XがCOであり、Yが単結合である場合、 $R^2$ はメチルではなく；

XがCOであり、Yが単結合であり、 $R^2$ がエトキシであり、Bがメチルである場合、Tは3-クロロ-2-メチルフェニル、1,1'-ビフェニル-4-イル、4- $n$ -プロピルフェニル、2、

10

20

30

40

50

4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル、および2,4,6 - トリクロロフェニルではない。) の化合物である。

【0025】

このものとしては：

Tは5 - クロロ - 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル；4 - クロロ - 2,3,1 - ベンズオキサジアゾリル；5 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル；1 - メチルイミダゾール - 4 - イル；1 - ナフチル；2 - ナフチル；8 - キノリニルから選択され；

チエニルは一以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、プロモ、クロロ、3 - イソオキサゾリル、2 - (メチルスルファニル) - 4 - ピリミジニル、1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル、フェニルスルホニル、ピリジルで置換され；

フェニルは一以上の3 - アセチルアミノフェニル、3 - アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2 - ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、ブトキシ、カルボキシ、クロロ、4 - カルボキシフェニル、3 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ、4 - クロロフェニル、5 - クロロ - 2 - チエニル、シアノ、3,4 - ジクロロフェニル、( { [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル)、フルオロ、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、2 - フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンサルホニル、メトキシ、メチル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペリジニル、4 - メチルスルファニルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - モルホリニル、ニトロ、3 - ニトロフェニル、フェノキシ、フェニル、n - プロピル、4 - ピリジル、3 - ピリジルメチルアミノ、1 - ピロリジニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4 - トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチルで置換され；または

R<sup>1</sup>は水素またはメチルであり；

XはCH<sub>2</sub>またはCOであり；

YはCH<sub>2</sub>、COまたは単結合であり；

Bは水素、メチルまたはジメチルアミノメチルであり；

R<sup>2</sup>は、

n - プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2 - ピリジニルスルファニル、3 - オキソ - 4 - モルホリノリニル - メチレン、エトキシカルボニル、5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル、ベンジル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2 - フリルカルボニル、2 - フリルメチル、水素、2 - ヒドロキシエチル、2 - (1H - インドール - 3 - イル)エチル、イソプロピル、メトキシ、2 - メトキシエチル、4 - (1 - メチルイミダゾリル)スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S) - フェニルエチル、n - プロピル、テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N - カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4 - アセチルピペラジニル、4 - t - ブトキシカルボニルピペラジニル、2 - (3,4 - ジヒドロ - 2 (1H) イソキノリニル)、(2R,6S) - 2,6 - ジメチルモルホリニル、(2R) - 2,4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル、2 - ヒドロキシ - 3 - オキソモルホリニル、イミダゾリル、2 - メチル - 3 - オキソモルホリニル、4 - メチル - 2 - オキソピペラジニル、4 - メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプト - 5 - イル、2 - オキソイミダゾリニル、3 - オキソモルホリニル、3 - オキソ - 1,4 - オキサゼピニル、2 - オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1 - ジオキシド - チオモルホリニルを表し；

OCNOR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、また

10

20

30

40

50

はモルホリニルに帰属するN - 原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2 - フルオロエチル、2 - フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2 - カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n - プロピオニル、3 - ピリジニル、2,2,2 - トリフルオロエチルであり；

ただし；

XがCH<sub>2</sub>であり、YがCH<sub>2</sub>である場合、R<sup>2</sup>はジエチルアミノ、1 - ピロリジニルおよび1 - ペリジニルではなく；

XがCH<sub>2</sub>であり、YがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>2</sup>がモルホリニルである場合、Tは4 - メチルフェニルではなく；

XがCH<sub>2</sub>であり、YがCOである場合、R<sup>2</sup>はヒドロキシではなく；

XがCH<sub>2</sub>であり、Yが単結合である場合、R<sup>2</sup>はn - プロピルではなく；

XがCOであり、Yが単結合であり、R<sup>2</sup>がエトキシであり、Bがメチルである場合、Tは3 - クロロ - 2 - メチルフェニル、1,1' - ビフェニル - 4 - イル、4 - n - プロピルフェニル、2,4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル、および2,4,6 - トリクロロフェニルではない、ものが好ましい。

#### 【 0 0 2 6 】

XがCH<sub>2</sub>であり、そしてYがCH<sub>2</sub>である場合；

R<sup>2</sup>はn - プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2 - ピリジニルスルファニル、3 - オキソ - 4 - モルホリニルメチレン、エトキシカルボニル、5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここで；

( i ) R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はいずれもそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル、ベンジル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、2 - フリルカルボニル、2 - フリルメチル、水素、2 - ヒドロキシエチル、2 - ( 1H - インドール - 3 - イル ) エチル、イソプロピル、メトキシ、2 - メトキシエチル、メチル、4 - ( 1 - メチルイミダゾリル ) スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、( 1S ) - フェニルエチル、n - プロピル、テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N - カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

( ii ) R<sup>3</sup>はエチルであって、そしてR<sup>4</sup>はアセチル、ベンズヒドリル、1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル、ベンジル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、2 - フリルカルボニル、2 - フリルメチル、水素、2 - ヒドロキシエチル、2 - ( 1H - インドール - 3 - イル ) エチル、イソプロピル、メトキシ、2 - メトキシエチル、メチル、4 - ( 1 - メチルイミダゾリル ) スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、( 1S ) - フェニルエチル、n - プロピル、テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N - カルボエトキシピペリジルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒にあって、4 - アセチルピペラジニル、4 - t - ブトキシカルボニルピペラジニル、2 - ( 3,4 - ジヒドロ - 2 ( 1H ) イソキノリニル )、( 2R,6S ) - 2,6 - ジメチルモルホリニル、( 2R ) - 2,4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル、2 - ヒドロキシ - 3 - オキソモルホリニル、イミダゾリル、2 - メチル - 3 - オキソモルホリニル、4 - メチル - 2 - オキソピペラジニル、4 - メチルピペラジニル、( 1S,4S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2.2.1 ] ヘプト - 5 - イル、2 - オキソイミダゾリニル、3 - オキソモルホリニル、3 - オキソ - 1,4 - オキサゼピニル、2 - オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1 - ジオキシド - チオモルホリニルを表し；

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、または一緒にあってモルホリニルを形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2 - フルオロエチル、2 -

10

20

30

40

50



フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2-カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n-プロピオニル、3-ピリジニル、2,2,2-トリフルオロエチルである、  
ものが好ましい。

【0027】

XがCH<sub>2</sub>であり、YがCH<sub>2</sub>であり、そしてNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>が一緒になってモルホリニルを表す場合、好ましいものとしては、Tは5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル；4-クロロ-2,3,1-ベンズオキサジアゾリル；5-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル；1-メチルイミダゾール-4-イル；1-ナフチル；2-ナフチル；8-キノリニルから選択され；  
チエニルは一以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、プロモ、クロロ、3-イソオキサゾリル、2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル、フェニルスルホニル、ピリジルで置換され；

フェニルは：

(i) 一以上の3-アセチルアミノフェニル、3-アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、プトキシ、カルボキシ、クロロ、4-カルボキシフェニル、3-クロロ-2-シアノフェノキシ、4-クロロフェニル、5-クロロ-2-チエニル、シアノ、3,4-ジクロロフェニル、({[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)、フルオロ、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、4-メチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペリジニル、4-メチルスルファニルフェニル、5-メチル-2-チエニル、4-モルホリニル、ニトロ、3-ニトロフェニル、フェノキシ、フェニル、n-プロピル、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル；または

(ii) 2、3、5もしくは6位の任意の位置で一以上のメチルのいずれかで置換されたものである。

【0028】

XがCH<sub>2</sub>であり、そしてYがCOである場合、好ましいものとしては、R<sup>2</sup>はn-プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2-ピリジニルスルファニル、3-オキソ-4-モルホリノリニルメチレン、エトキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル、ベンジル、3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2-フリルカルボニル、2-フリルメチル、水素、2-ヒドロキシエチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル、イソプロピル、メトキシ、2-メトキシエチル、メチル、4-(1-メチルイミダゾリル)スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S)-フェニルエチル、n-プロピル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N-カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4-アセチルピペラジニル、4-t-プトキシカルボニルピペラジニル、2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリニル)、(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリニル、(2R)-2,4-ジメチル-1-ピペラジニル、2-ヒドロキシ-3-オキソモルホリニル、イミダゾリル、2-メチル-3-オキソモルホリニル、4-メチル-2-オキソピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、2-オキソイミダゾリニル、3-オキソモルホリニル、3-オキソ-1,4-オキサゼピニル、2-オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1-ジオキシド-チオモルホリニルを表し；

10

20

30

40

50

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、またはモルホリニルに帰属するN-原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2-フルオロエチル、2-フリルカルボニル、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2-カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n-プロピオニル、3-ピリジニル、2,2,2-トリフルオロエチルである、

ものである。

【0029】

XがCH<sub>2</sub>であり、そしてYが単結合である場合、好ましいものとしては、R<sup>2</sup>はアジド、プロモ、クロロ、2-ピリジニルスルファニル、3-オキソ-4-モルホリノリニルメチレン、エトキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

10

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル、ベンジル、3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2-フリルカルボニル、2-フリルメチル、水素、2-ヒドロキシエチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル、イソプロピル、メトキシ、2-メトキシエチル、メチル、4-(1-メチルイミダゾリル)スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S)-フェニルエチル、n-プロピル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N-カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

20

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒に形成し、4-アセチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリニル)、(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリニル、(2R)-2,4-ジメチル-1-ピペラジニル、2-ヒドロキシ-3-オキソモルホリニル、イミダゾリル、2-メチル-3-オキソモルホリニル、4-メチル-2-オキソピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、2-オキソイミダゾリニル、3-オキソモルホリニル、3-オキソ-1,4-オキサゼピニル、2-オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1-ジオキシド-チオモルホリニルを表し；

30

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、またはモルホリニルに帰属するN-原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2-フルオロエチル、2-フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2-カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n-プロピオニル、3-ピリジニル、2,2,2-トリフルオロエチルである、

ものである。

【0030】

XがCH<sub>2</sub>であり、Yが単結合であり、R<sup>2</sup>がメチルであり、そしてBがメチルである場合、好ましいものとしては、Tは5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル；4-クロロ-2,3,1-ベンズオキサジアゾリル；5-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル；1-メチルイミダゾール-4-イル；1-ナフチル；2-ナフチル；8-キノリニルから選択され；

40

チエニルは一以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、プロモ、クロロ、3-イソオキサゾリル、2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル、フェニルスルホニル、ピリジニルで置換され；

フェニルは：

(i)一以上の3-アセチルアミノフェニル、3-アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、ブトキシ、カルボキシ、4-カルボキシフェニル、3-クロロ-2-シアノフェノキシ、4-クロロフェニル、5-クロロ-2-チエニル、シ

50

アノ、3,4-ジクロロフェニル、( { [4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ } カルボニル)、フルオロ、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、メチル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペリジニル、4-メチルスルファニルフェニル、5-メチル-2-チエニル、4-モルホリニル、ニトロ、3-ニトロフェニル、フェノキシ、フェニル、n-プロピル、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル；または

(ii) - 以上の3-アセチルアミノフェニル、3-アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、プトキシ、カルボキシ、クロロ、4-カルボキシフェニル、3-クロロ-2-シアノフェノキシ、4-クロロフェニル、5-クロロ-2-チエニル、シアノ、3,4-ジクロロフェニル、( { [4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ } カルボニル)、フルオロ、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、4-メチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペリジニル、4-メチルスルファニルフェニル、5-メチル-2-チエニル、4-モルホリニル、ニトロ、3-ニトロフェニル、フェノキシ、フェニル、n-プロピル、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル；または

(iii) - 以上のクロロと、3、4、5の位置で一以上のメチルのいずれかで置換されたものである。

#### 【0031】

XがCOであり、そしてYが単結合である場合、好ましいものとしては、R<sup>2</sup>はn-プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2-ピリジニルスルファニル、3-オキソ-4-モルホリニルメチレン、エトキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル、ベンジル、3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2-フリルカルボニル、2-フリルメチル、水素、2-ヒドロキシエチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル、イソプロピル、メトキシ、2-メトキシエチル、メチル、4-(1-メチルイミダゾリル)スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S)-フェニルエチル、n-プロピル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N-カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4-アセチルピペラジニル、4-t-プトキシカルボニルピペラジニル、2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリニル)、(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリニル、(2R)-2,4-ジメチル-1-ピペラジニル、2-ヒドロキシ-3-オキソモルホリニル、イミダゾリル、2-メチル-3-オキソモルホリニル、4-メチル-2-オキソピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、2-オキソイミダゾリニル、3-オキソモルホリニル、3-オキソ-1,4-オキサゼピニル、2-オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1-ジオキシド-チオモルホリニルを表し；

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、またはモルホリニルに帰属するN-原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2-フルオロエチル、2-フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2-カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n-プロピオニル、3-ピリジニル、2,2,2-トリ

10

20

30

40

50

フルオロエチルであるものであり；

XがCOであり、Yが単結合であり、そしてR<sup>2</sup>がエトキシである場合、好ましいものとしては、Tは5 - クロロ - 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル；4 - クロロ - 2,3,1 - ベンズオキサジアゾリル；5 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル；1 - メチルイミダゾール - 4 - イル；1 - ナフチル；2 - ナフチル；8 - キノリニルから選択され；

チエニルは一以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、プロモ、クロロ、3 - イソオキサゾリル、2 - (メチルスルファニル) - 4 - ピリミジニル、1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル、フェニルスルホニル、ピリジルで置換され；

フェニルは：

(i) 一以上の3 - アセチルアミノフェニル、3 - アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2 - ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、プトキシ、カルボキシ、4 - カルボキシフェニル、3 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ、4 - クロロフェニル、5 - クロロ - 2 - チエニル、シアノ、3,4 - ジクロロフェニル、( { [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル)、フルオロ、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、2 - フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンサルホニル、メトキシ、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペリジニル、4 - メチルスルファニルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - モルホリニル、ニトロ、3 - ニトロフェニル、フェノキシ、4 - ピリジル、3 - ピリジルメチルアミノ、1 - ピロリジニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4 - トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル；

(ii) 一以上のメチル；

(iii) いずれかの位置で一以上のクロロ、フェニルおよびn - プロピルと、そして3、4または5のいずれかの位置でのメチル；

(iv) 2、3、5または6のいずれかの位置での一以上のn - プロピルおよびフェニルのいずれかで置換されたものである。

【 0 0 3 2 】

次の化合物が特に好ましい：

- ・エチル(2 - { [ (2,4 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) ] アセタート 30
- ・エチル(2 - { [ (4 - クロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート
- ・エチル(2 - { [ (2,4 - ジフルオロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート
- ・エチル(2 - { [ (2,5 - ジクロロチエン - 3 - イル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート
- ・エチル(2 - { [ (2 - クロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート
- ・エチル{ 2 - [ (1 - ナフチルスルホニル) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } アセタート 40
- ・エチル(2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート
- ・2 - (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) - N - メチルアセトアミド
- ・2 - (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) - N - エチルアセトアミド
- ・エチル{ 2 - [ (1,1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } アセタート
- ・エチル(2 - { [ (4 - ニトロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート 50

- ・エチル(2- { [ (4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル(2- { [ (2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・3-クロロ-N- [5- (2-ヒドロキシエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・3-クロロ-N- [5- (2-エトキシエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・エチル(2- { [ (3-クロロフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル(2- { [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル(2- { [ (4-イソプロピルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル[2- ( { [4- ( { [4- (2-エトキシ-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ) -1,3-チアゾール-5-イル]アセタート
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル) -N,N-ジエチルアセトアミド
- ・エチル[2- ( { [2- (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ) -1,3-チアゾール-5-イル]アセタート
- ・エチル[2- ( { [3- (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ) -1,3-チアゾール-5-イル]アセタート
- ・エチル[2- ( { [4- (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ) -1,3-チアゾール-5-イル]アセタート
- ・メチル(2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート(実施例2)
- ・3-クロロ-N- [5- (2-イソプロポキシエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・3-クロロ-N- [5- (2-メトキシエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)エチル=メタンスルホナート
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセトアミド
- ・3-クロロ-N- {5- [2- (2-フルオロエトキシ)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} -2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・3-クロロ-2-メチル-N- {5- [2- (2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)エチルアセタート
- ・3-クロロ-2-メチル-N- [5- (2-モルホリン-4-イルエチル) -1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド(実施例1)
- ・N- [5- (2-プロモエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)エチル=モルホリン-4-カルボキシラート
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)エチル=ジエチルカルバマート
- ・2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チア

10

20

30

40

50

- ゾール - 5 - イル) エチルプロピオナート  
 ・ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チア  
 ゾール - 5 - イル) エチル = 2 - メチルプロパノアート  
 ・ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チア  
 ゾール - 5 - イル) エチル = 2 - フロアート  
 ・ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チア  
 ゾール - 5 - イル) エチルベンゾアート  
 ・ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チア  
 ゾール - 5 - イル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド  
 ・ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チア 10  
 ゾール - 5 - イル) エチル = エチルカルバマート  
 ・ N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 -  
 チアゾール - 5 - イル) エチル ] - N - エチルアセトアミド  
 ・ 3 - クロロ - 2 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - オキシペンチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イ  
 ル ] ベンゼンスルホンアミド  
 ・ N - { 5 - [ 2 - ( 1,1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル ) - 2 - オキソエチル ] -  
 1,3 - チアゾール - 2 - イル } - 4 - プロピルベンゼンスルホンアミド  
 ・ 2,4 - ジクロロ - 6 - メチル - N - { 5 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 -  
 オキソエチル ] - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド  
 ・ 3 - クロロ - 2 - メチル - N - { 5 - [ 2 - ( 3 - オキシモルホリン - 4 - イル ) エチル ] 20  
 - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド  
 ・ 2,4 - ジクロロ - 6 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル  
 ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド  
 ・ N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イ  
 ル ] - 1,1' - ピフェニル - 4 - スルホンアミド  
 ・ N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イ  
 ル ] - 4 - プロピルベンゼンスルホンアミド  
 ・ N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - チオモルホリン - 4 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2  
 - イル ] - 1,1' - ピフェニル - 4 - スルホンアミド  
 ・ N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - チオモルホリン - 4 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 30  
 - イル ] - 4 - プロピルベンゼンスルホンアミド  
 ・ 2,4 - ジクロロ - 6 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - チオモルホリン - 4 - イルエ  
 チル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド  
 ・ N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イ  
 ル ] - 1,1' - ピフェニル - 4 - スルホンアミド  
 ・ N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イ  
 ル ] - 4 - プロピルベンゼンスルホンアミド  
 ・ 2,4 - ジクロロ - 6 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル  
 ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド  
 ・ エチル = オキソ ( 2 - { [ ( 4 - プロピルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チ 40  
 アゾール - 5 - イル) アセタート  
 ・ エチル ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チ  
 アゾール - 5 - イル) ( オキソ ) アセタート  
 ・ エチル = オキソ ( 2 - { [ ( 2,4,6 - トリクロロフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,  
 3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート  
 ・ エチル { 2 - [ ( 1,1' - ピフェニル - 4 - イルスルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾー  
 ル - 5 - イル } ( オキソ ) アセタート  
 ・ 3 - クロロ - 2 - メチル - N - [ 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ  
 エチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド  
 ・ 2,4,6 - トリクロロ - N - [ 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエ 50

- チル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 2 - { 2 - [ ( 1,1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } - N - エチル - N - メチルアセトアミド
  - ・ N - エチル - N - メチル - 2 - ( 2 - { [ ( 4 - プロピルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセトアミド
  - ・ 2 - ( 2 - { [ ( 2,4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N - エチル - N - メチルアセトアミド
  - ・ N - [ 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] - 1,1' - ビフェニル - 4 - スルホンアミド
  - ・ 2 - { 2 - [ ( 1,1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド
  - ・ 2 - { 2 - [ ( 1,1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } - N,N - ジエチルアセトアミド
  - ・ N,N - ジエチル - 2 - ( 2 - { [ ( 4 - プロピルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセトアミド
  - ・ 2 - ( 2 - { [ ( 2,4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N,N - ジエチルアセトアミド
  - ・ エチル ( 2 - { [ ( 4 - プロモ - 5 - クロロチエン - 2 - イル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
  - ・ エチル ( 2 - { [ ( 3 - プロモ - 5 - クロロチエン - 2 - イル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
  - ・ エチル { 2 - [ ( { 5 - [ 1 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル ] チエン - 2 - イル } スルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } アセタート
  - ・ エチル { 2 - [ ( { 5 - [ 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ] チエン - 2 - イル } スルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } アセタート
  - ・ 2 - { 2 - [ ( 1,1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル ) アミノ ] - 1,3 - チアゾール - 5 - イル } - N,N - ジイソプロピルアセトアミド
  - ・ N,N - ジイソプロピル - 2 - ( 2 - { [ ( 4 - プロピルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセトアミド
  - ・ 2 - ( 2 - { [ ( 2,4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N,N - ジイソプロピルアセトアミド
  - ・ メチル ( 4 - メチル - 2 - { [ ( 2,4,6 - トリクロロフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
  - ・ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N,N - ジプロピルアセトアミド
  - ・ 3 - クロロ - 2 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド
  - ・ 4 - プロモ - 2 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド
  - ・ N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] - 2,4 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド
  - ・ 2 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゼンスルホンアミド
  - ・ N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] - 4 - フェノキシベンゼンスルホンアミド
  - ・ エチル ( 2 - { [ ( 2,3,4 - トリクロロフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
  - ・ エチル ( 2 - { [ ( 4 - プロモ - 2,5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート

- ・エチル [2 - ( { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ ) - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ] アセタート
- ・エチル [2 - ( { [4 - (フェニルスルホニル) チエン - 2 - イル ] スルホニル } アミノ ) - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ] アセタート
- ・エチル [2 - ( { [5 - (フェニルスルホニル) チエン - 2 - イル ] スルホニル } アミノ ) - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ] アセタート
- ・エチル (2 - { [ (2,6 - ジクロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・エチル (2 - { [ (2,4 - ジクロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート 10
- ・t - ブチル4 - [ (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボキシラート
- ・2 - (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド
- ・3 - クロロ - 2 - メチル - N - { 5 - [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) エチル] - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド
- ・2 - (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N - イソプロピル - N - メチルアセトアミド
- ・2 - (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N - エチル - N - メチルアセトアミド 20
- ・3 - クロロ - 2 - メチル - N - [5 - (2 - オキソ - 2 - チオモルホリン - 4 - イルエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド
- ・エチル (2 - { [ (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・3 - クロロ - 2 - メチル - N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド (実施例4)
- ・メチル (2 - { [ (4 - クロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・メチル (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート 30
- ・2 - (2 - { [ (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) - N,N - ジイソプロピルアセトアミド (実施例5)
- ・3 - クロロ - 2 - メチル - N - [5 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド
- ・エチル (2 - { [ (3 - メトキシフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・エチル (2 - { [ (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・エチル (2 - { [ (4 - プロピルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート 40
- ・3 - クロロ - 2 - メチル - N - [5 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド
- ・エチル (2 - { [ (3,5 - ジクロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・エチル (2 - { [ (3,4 - ジクロロフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・エチル (2 - { [ (2,4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート
- ・3 - クロロ - 2 - メチル - N - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド 50



- ・3-クロロ-N- {5- [2- (1H-イミダゾール-1-イル)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} -2-メチルベンゼンスルホンアミド
- ・N- [2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)エチル]アセトアミド
- ・エチル [2- ( { [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}アミノ) -1,3-チアゾール-5-イル]アセタート
- ・エチル (2- { [ (2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル (2- { [ (2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート 10
- ・3-クロロ-2-メチル-N- (5- {2- [ (メチルスルホニル)アミノ]エチル} -1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
- ・エチル (2- { [ (5-クロロチエン-2-イル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル (2- { [ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル (2- { [ (5-イソキサゾール-3-イルチエン-2-イル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート
- ・エチル (2- { [ (4-フェノキシフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)アセタート 20
- ・エチル [2- ( { [2,4-ビス (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ) -1,3-チアゾール-5-イル]アセタート
- ・3-クロロ-2-メチル-N- {5- [2- (3-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-イル)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
- ・3-クロロ-2-メチル-N- {5- [2- (2-オキソピロリジン-1-イル)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
- ・3-クロロ-2-メチル-N- (5- {2- [メチル (メチルスルホニル)アミノ]エチル} -1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
- ・N- [2- (2- { [ (3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ} -1,3-チアゾール-5-イル)エチル] -N-メチルシクロプロパンカルボキサミド 30
- ・3-クロロ-2-メチル-N- {5- [2- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
- ・3-クロロ-2-メチル-N- [5- (2- { [ (トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}エチル) -1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
- ・2,4-ジクロロ-N- {5- [2- (3-オキソモルホリン-4-イル)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
- ・2,4-ジクロロ-6-メチル-N- {5- [2- (3-オキソモルホリン-4-イル)エチル] -1,3-チアゾール-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
- ・4- (2-フリル) -N- [5- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド 40
- ・5'-フルオロ-2'-メトキシ-N- [5- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -1,1'-ピフェニル-4-スルホンアミド
- ・4- (5-メチルチエン-2-イル) -N- [5- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
- ・3'-アセチル-N- [5- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -1,1'-ピフェニル-4-スルホンアミド
- ・N- [5- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -4'- (トリフルオロメトキシ) -1,1'-ピフェニル-4-スルホンアミド
- ・3',4'-ジクロロ-N- [5- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) -1,3-チアゾール-2-イル] -1,1'-ピフェニル-4-スルホンアミド 50

- ・4 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 4 - ピリジン - 4 - イルベンゼンスルホンアミド
- ・N - [4' - ( { [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } スルホニル) - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル] アセトアミド
- ・N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 4 - チエン - 3 - イルベンゼンスルホンアミド
- ・N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 4 - チエン - 2 - イルベンゼンスルホンアミド
- ・4' - ( { [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } スルホニル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸
- ・4' - (メチルチオ) - N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 1,1' - ビフェニル - 4 - スルホンアミド
- ・N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 3',5' - ビス(トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - スルホンアミド
- ・4' - クロロ - N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 1,1' - ビフェニル - 4 - スルホンアミド
- ・N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 3' - ニトロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - スルホンアミド
- ・イソプロピル(2 - { [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート

10

20

## 【0033】

本発明の別の目的は、医学的用途のための上記化合物である。

## 【0034】

本発明の別の目的は、糖尿病(diabetes)、シンドロームX、肥満症、緑内障、高脂血症、高血糖症、高インスリン血症、高血圧症、骨粗鬆症、痴呆、うつ病、ウイルス感染症または低血糖症の発症を伴わずに免疫調節を達成させる炎症性疾患、好ましくは結核、ハンセン病および乾癬の治療方法または予防方法であり、当該方法は、式(1)の化合物またはその中に式(1)の化合物を有する組成物の有効量を、そのような治療を必要とする(たとえばそれを必要とするものと認められる)ヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む

30

式中、

Tはアリール環もしくはヘテロアリール環であり、必要に応じて独立して[R]<sub>n</sub>で置換されていてもよく、ここでnは0-5の整数であり、およびRは水素、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、必要に応じてハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル、必要に応じてハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、必要に応じて一置換もしくは二置換されていてもよいアミン、必要に応じて一置換もしくは二置換されていてもよいアミド、アリールオキシ、アリールスルホニル、アリールアミノであり、ここでさらに、アリール残基、ヘテロアリール残基およびアリールオキシ残基およびヘテロ環の一以上の位置は、必要に応じて互いに独立して、C<sub>1-6</sub>-アシル、C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ、シアノ、ニトロ、水素、ハロゲン、必要に応じてハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル、必要に応じてハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルコキシ、必要に応じて一置換もしくは二置換されていてもよいアミド、(ベンゾイルアミノ)メチル、カルボキシ、2-チエニルメチルアミノもしくは( { [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル)で置換されていてもよく;

40

R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>-アルキルであり;

XはCH<sub>2</sub>またはCOであり;

YはCH<sub>2</sub>、COまたは単結合であり;

50

Bは水素、 $C_{1-6}$ -アルキルまたはジメチルアミノメチルであり；

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ -アルキル、アジド、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、3-オキソ-4-モルホリノリニルメチレン、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルから選択され；

$NR^3R^4$ 、ここで $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して水素、 $C_{1-6}$ -アルキル、必要に応じてハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-メチルイミダゾリルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、アリール、必要に応じてハロゲン化されていてもよいアリールスルホニル、フリルカルボニル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル、N-カルボエトキシピペリジルもしくは一以上のアリール、ヘテロ環もしくはヘテロアリールで置換された $C_{1-6}$ -アルキルから選択されるか、または

$NR^3R^4$ は一緒になって、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ペペラジン、モルホリン、オキサゼピン、オキサゾール、チオモルホリン、1,1-ジオキシドチオモルホリン、2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリニル)、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルとなり得るヘテロ環系を表し、ここでこのヘテロ環系は必要に応じて $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アシル、ヒドロキシ、オキソ、t-ブトキシカルボニルで置換されていてもよく；

$OCNOR^3R^4$ 、ここで $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して水素、 $C_{1-6}$ -アルキルから選択されるか、またはモルホリニルに帰属するN-原子と一緒に形成し；

$R^5O$ 、ここで、 $R^5$ は水素、必要に応じてハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ -アシル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、2-カルボメトキシフェニルであり；

もしくはその塩、その水和物もしくはその溶媒和物；

ただし：

Xが $CH_2$ であり、Yが $CH_2$ である場合、 $R^2$ はメチルおよびエチルではなく；

Xが $CH_2$ であり、Yが単結合である場合、 $R^2$ はエチルおよびn-プロピルではなく；

Xが $CH_2$ であり、Yが単結合であり、 $R^2$ がメチルであり、Bがメチルである場合、Tは3-クロロ-2-メチルフェニルではなく；

XがCOであり、Yが単結合である場合、 $R^2$ はメチルではなく；

XがCOであり、Yが単結合であり、 $R^2$ がエトキシであり、Bがメチルである場合、Tは3-クロロ-2-メチルフェニル、1,1'-ビフェニル-4-イル、4-n-プロピルフェニル、2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル、および2,4,6-トリクロロフェニルではない。

#### 【0035】

別の側面において、本発明の特徴は、ヒトの11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素を阻害する方法である。この方法は、それを必要とする（たとえばそれを必要とするものと認められる）対象（たとえば、哺乳動物、ヒトまたは動物）に、本明細書で詳述される任意の式の化合物または本明細書における任意の式のものを含有する組成物の有効量を投与する工程を含む。

#### 【0036】

本発明のさらなる特徴は、11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素介在性疾患を治療する方法である。この方法は、それを必要とする（たとえばそれを必要とするものと認められる）対象（たとえば、哺乳動物、ヒトまたは動物）に、本明細書で詳述される任意の式の化合物または本明細書における任意の式のものを含有する組成物の有効量を投与する工程を含む。11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素介在性疾患とは、11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素がその障害または症状のプロセスまたは提示に関与するところのあらゆる障害または症状である。11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素介在性疾患には、糖尿病、シンドロームX、肥満症、緑内障、高脂血症、高血糖症、高インスリン血症、高血圧症、骨粗鬆症、痴呆、うつ病、ウイルス感染症、炎症性疾患および免疫調節が含まれるが、これらに限定

10

20

30

40

50

されるものではない。免疫調節の好ましい例は、結核、ハンセン病、および乾癬である。疾患が高血糖症の場合、その治療法は低血糖症を発症させない。

【0037】

本明細書で詳述される方法は、さらに、上記の疾患または障害の治療を必要とする対象を特定する工程を含むことも可能である。この特定は、対象または医療従事者の判断であってもよく、そして主観的なもの（たとえば意見）でも客観的なもの（たとえば試験もしくは診断方法によって測定可能なもの）でもよい。

【0038】

糖尿病、シンドロームX、肥満症、緑内障、高脂血症、高血糖症、高インスリン血症、高血圧症、骨粗鬆症、痴呆、うつ病、ウイルス感染症または低血糖症の発症を伴わずに免疫調節を達成させる炎症性疾患の予防、管理または治療のための薬剤の製造の際に、これらの化合物を使用してもよい。免疫調節の好ましい例は、結核、ハンセン病および乾癬である。

【0039】

好ましいものとしては：

Tは5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル；4-クロロ-2,3,1-ベンズオキサジアゾリル；5-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル；1-メチルイミダゾール-4-イル；1-ナフチル；2-ナフチル；8-キノリニルから選択され；

チエニルは-以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、プロモ、クロロ、3-イソオキサゾリル、2-(メチルスルファニル)-4-ピリジニル、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル、フェニルスルホニル、ピリジルで置換され；

フェニルは-以上のアセチルアミノ、3-アセチルアミノフェニル、3-アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、ブトキシ、カルボキシ、クロロ、4-カルボキシフェニル、3-クロロ-2-シアノフェノキシ、4-クロロフェニル、5-クロロ-2-チエニル、シアノ、3,4-ジクロロフェニル、( {[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)、フルオロ、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、メチル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペリジニル、4-メチルスルファニルフェニル、5-メチル-2-チエニル、4-ホルホルニル、ニトロ、3-ニトロフェニル、フェノキシ、フェニル、n-プロピル、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチルで置換され；または

R<sup>1</sup>は水素またはメチルであり；

XはCH<sub>2</sub>またはCOであり；

YはCH<sub>2</sub>、COまたは単結合であり；

Bは水素、メチルまたはジメチルアミノメチルであり；

R<sup>2</sup>は、

n-プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2-ピリジニルスルファニル、3-オキソ-4-ホルホルニルニル-メチレン、エトキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル、ベンジル、3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2-フリルカルボニル、2-フリルメチル、水素、2-ヒドロキシエチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル、イソプロピル、メトキシ、2-メトキシエチル、メチル、4-(1-メチルイミダゾリル)スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S)-フェニルエチル、n-プロピル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N-

カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4 - アセチルピペラジニル、4 - t - ブトキシカルボニルピペラジニル、2 - (3,4 - ジヒドロ - 2 (1H) イソキノリニル)、(2R,6S) - 2,6 - ジメチルモルホリニル、(2R) - 2,4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル、2 - ヒドロキシ - 3 - オキソモルホリニル、イミダゾリル、2 - メチル - 3 - オキソモルホリニル、4 - メチル - 2 - オキソピペラジニル、4 - メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 5 - イル、2 - オキソイミダゾリニル、3 - オキソモルホリニル、3 - オキソ - 1,4 - オキサゼピニル、2 - オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1 - ジオキシド - チオモルホリニルを表し；

10

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、またはモルホリニルに帰属するN - 原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2 - フルオロエチル、2 - フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2 - カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n - プロピオニル、3 - ピリジニル、2,2,2 - トリフルオロエチルであり；

ただし；

XがCH<sub>2</sub>であり、Yが単結合である場合、R<sup>2</sup>はn - プロピルではなく；

XがCOであり、Yが単結合であり、R<sup>2</sup>がエトキシであり、Bがメチルである場合、Tは3 - クロロ - 2 - メチルフェニル、1,1' - ビフェニル - 4 - イル、4 - n - プロピルフェニル、2,4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル、および2,4,6 - トリクロロフェニルではない、というものである。

20

【 0 0 4 0 】

XがCH<sub>2</sub>であり、そしてYがCH<sub>2</sub>である場合、好ましいものとしては；

R<sup>2</sup>はn - プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2 - ピリジニルスルファニル、3 - オキソ - 4 - モルホリノリニルメチレン、エトキシカルボニル、5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル、ベンジル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2 - フリルカルボニル、2 - フリルメチル、水素、2 - ヒドロキシエチル、2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル、イソプロピル、メトキシ、2 - メトキシエチル、メチル、4 - (1 - メチルイミダゾリル) スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S) - フェニルエチル、n - プロピル、テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N - カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

30

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4 - アセチルピペラジニル、4 - t - ブトキシカルボニルピペラジニル、2 - (3,4 - ジヒドロ - 2 (1H) イソキノリニル)、(2R,6S) - 2,6 - ジメチルモルホリニル、(2R) - 2,4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル、2 - ヒドロキシ - 3 - オキソモルホリニル、イミダゾリル、2 - メチル - 3 - オキソモルホリニル、4 - メチル - 2 - オキソピペラジニル、4 - メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 5 - イル、2 - オキソイミダゾリニル、3 - オキソモルホリニル、3 - オキソ - 1,4 - オキサゼピニル、2 - オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1 - ジオキシド - チオモルホリニルを表し；

40

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、または一緒になってモルホリニルを形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2 - フルオロエチル、2 - フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2 - カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n - プロピオニル、3 - ピリジニル、2,2,2 - トリ

50

フルオロエチルである、  
ものである。

【 0 0 4 1 】

XがCH<sub>2</sub>であり、そしてYが単結合である場合、好ましいものとしては、R<sup>2</sup>はアジド、ブ  
ロモ、クロロ、2 - ピリジニルスルファニル、3 - オキソ - 4 - モルホリノリニルメチレン  
、エトキシカルボニル、5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、ヒドロキシメ  
チル、2 - ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され  
；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3 - ベンゾ  
ジオキソール - 5 - イルメチル、ベンジル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニルスルホニル、  
シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2 - フリ  
ルカルボニル、2 - フリルメチル、水素、2 - ヒドロキシエチル、2 - (1H - インドール - 3  
- イル) エチル、イソプロピル、メトキシ、2 - メトキシエチル、メチル、4 - (1 - メチ  
ルイミダゾリル) スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S) - フェニルエチル、  
n - プロピル、テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N -  
カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4 - アセチルピペラジニル、4 - t - ブトキシカルボニルピペラジ  
ニル、2 - (3,4 - ジヒドロ - 2 (1H) イソキノリニル)、(2R,6S) - 2,6 - ジメチルモル  
ホリニル、(2R) - 2,4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル、2 - ヒドロキシ - 3 - オキソモルホ  
リニル、イミダゾリル、2 - メチル - 3 - オキソモルホリニル、4 - メチル - 2 - オキソピペ  
ラジニル、4 - メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシ  
クロ [2.2.1] ヘプト - 5 - イル、2 - オキソイミダゾリニル、3 - オキソモルホリニル、3  
- オキソ - 1,4 - オキサゼピニル、2 - オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニ  
ル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1 - ジオキシド - チオモルホリ  
ニルを表し；

OCNOR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、また  
はモルホリニルに帰属するN - 原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2 - フルオロエチル、2 -  
フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2 - カルボメトキシフ  
ェニル、メチルスルホニル、フェニル、n - プロピオニル、3 - ピリジニル、2,2,2 - トリ  
フルオロエチルである、  
ものである。

【 0 0 4 2 】

XがCH<sub>2</sub>であり、Yが単結合であり、R<sup>2</sup>がメチルであり、そしてBがメチルである場合、好  
ましいものとしては、Tは5 - クロロ - 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル；4 - ク  
ロロ - 2,3,1 - ベンズオキサジアゾリル；5 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル；1 - メチ  
ルイミダゾール - 4 - イル；1 - ナフチル；2 - ナフチル；8 - キノリニルから選択され；

チエニルは一以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、ブロモ、クロロ、3 - イソオキサゾ  
リル、2 - (メチルスルファニル) - 4 - ピリミジニル、1 - メチル - 5 - (トリフルオロメ  
チル)ピラゾール - 3 - イル、フェニルスルホニル、ピリジルで置換され；

フェニルは：

(i) 一以上の3 - アセチルアミノフェニル、3 - アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1  
、3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2 - ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5 - ビス(ト  
リフルオロメチル)フェニル、ブロモ、ブトキシ、カルボキシ、4 - カルボキシフェニル  
、3 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ、4 - クロロフェニル、5 - クロロ - 2 - チエニル、シ  
アノ、3,4 - ジクロロフェニル、( { [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 1,3 - チ  
アゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル)、フルオロ、5 - フルオロ - 2 - メトキシフ  
ェニル、2 - フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、メチル  
、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペリジニル、4 - メチルスルファニル  
フェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - モルホリニル、ニトロ、3 - ニトロフェニル、フ

10

20

30

40

50

エノキシ、フェニル、n-プロピル、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル；または

(ii) - 以上の3-アセチルアミノフェニル、3-アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、プトキシ、カルボキシ、クロロ、4-カルボキシフェニル、3-クロロ-2-シアノフェノキシ、4-クロロフェニル、5-クロロ-2-チエニル、シアノ、3,4-ジクロロフェニル、( {[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)、フルオロ、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、4-メチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペリジニル、4-メチルスルファニルフェニル、5-メチル-2-チエニル、4-モルホリニル、ニトロ、3-ニトロフェニル、フェノキシ、フェニル、n-プロピル、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル；または

(iii) - 以上のクロロと、3、4、5の位置で-以上のメチルのいずれかで置換されたものである。

### 【0043】

XがCOであり、そしてYが単結合である場合、好ましいものとしては、R<sup>2</sup>はn-プロピル、アジド、プロモ、クロロ、2-ピリジニルスルファニル、3-オキソ-4-モルホリニルメチレン、エトキシカルボニル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチルから選択され；

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してアセチル、ベンズヒドリル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル、ベンジル、3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロパンカルボニル、エチル、2-フリルカルボニル、2-フリルメチル、水素、2-ヒドロキシエチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル、イソプロピル、メトキシ、2-メトキシエチル、メチル、4-(1-メチルイミダゾリル)スルホニル、メチルスルホニル、フェニル、(1S)-フェニルエチル、n-プロピル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル、トリフルオロメチルスルホニル、N-カルボエトキシピペリジルから選択されるか；または

NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は一緒になって、4-アセチルピペラジニル、4-t-プトキシカルボニルピペラジニル、2-(3,4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリニル)、(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリニル、(2R)-2,4-ジメチル-1-ピペラジニル、2-ヒドロキシ-3-オキソモルホリニル、イミダゾリル、2-メチル-3-オキソモルホリニル、4-メチル-2-オキソピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリニル、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、2-オキソイミダゾリニル、3-オキソモルホリニル、3-オキソ-1,4-オキサゼピニル、2-オキソオキサゾリニル、ピペラジニル；ピペリジニル；ピロリジニル；ピロリドニル、チオモルホリニル；1,1-ジオキシド-チオモルホリニルを表し；

OCNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、ここでR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立してエチル、水素から選択されるか、またはモルホリニルに帰属するN-原子と一緒に形成し；

R<sup>5</sup>O、ここでR<sup>5</sup>はアセチル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、2-フルオロエチル、2-フリルカルボニル、水素、イソブチリル、イソプロピル、メチル、2-カルボメトキシフェニル、メチルスルホニル、フェニル、n-プロピオニル、3-ピリジニル、2,2,2-トリフルオロエチルであるものであり；

XがCOであり、Yが単結合であり、そしてR<sup>2</sup>がエトキシである場合、好ましいものとしては、Tは5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル；4-クロロ-2,3,1-ベンズオキサジアゾリル；5-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル；1-メチルイミダゾール-4-イル；1-ナフチル；2-ナフチル；8-キノリニルから選択され；

10

20

30

40

50

チエニルは一以上の(ベンゾイルアミノ)メチル、プロモ、クロロ、3-イソオキサゾリル、2-(メチルスルファニル)-4-ピリジニル、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル、フェニルスルホニル、ピリジルで置換され;

フェニルは:

(i) 一以上のアセチルアミノ、3-アセチルアミノフェニル、3-アセチルフェニル、ベンゼンアミノ、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-ベンゾフリル、ベンジルアミノ、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、プロモ、ブトキシ、カルボキシ、4-カルボキシフェニル、3-クロロ-2-シアノフェノキシ、4-クロロフェニル、5-クロロ-2-チエニル、シアノ、3,4-ジクロロフェニル、( {[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)、フルオロ、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-フリル、水素、ヨード、イソプロピル、メタンスルホニル、メトキシ、4-メチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペリジニル、4-メチルスルファニルフェニル、5-メチル-2-チエニル、4-モルホリニル、ニトロ、3-ニトロフェニル、フェノキシ、4-ピリジル、3-ピリジルメチルアミノ、1-ピロリジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-チエニルメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、4-トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチル;

(ii) 一以上のメチル;

(iii) いずれかの位置で一以上のクロロ、フェニルおよびn-プロピルと、そして3、4または5のいずれかの位置でのメチル;

(iv) 2、3、5または6のいずれかの位置での一以上のn-プロピルおよびフェニルのいずれかで置換されたものである。

【0044】

本発明によるところの化合物の特定の例は上記に挙げられたものであり、さらには次の化合物である:

(2-{[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸(実施例3)。

【0045】

本発明の別の目的は、上記に規定される式(1)の化合物の少なくとも一つと、薬学的に許容され得る担体とを含有する医薬組成物である。

【0046】

さらに本発明の範囲内には、式(1)の化合物を製造するための方法がある。この方法は、本明細書で特に詳述される任意のプロセスを含む、本明細書で詳述されるあらゆる中間化合物を得る工程、それを一以上の任意の試薬と反応させて式(1)の化合物を生成させる工程を包含する。

【0047】

本発明のその他の特徴および利点は、詳細な説明と請求の範囲から明らかになるだろう。

【0048】

発明の詳細な記載

11-β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素に関連するいくつかの適応症に、本発明によるところの化合物を用いてもよい。したがって、痴呆(W097/07789号を参照すること)に対して、骨粗鬆症(Canalís E 1996, Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 81, 3441-3447を参照すること)に対して本発明によるところの化合物を用いてもよく、そして免疫系の障害(Franchimontら「グルココルチコイドによるTh1免疫応答の阻害:Tリンパ球におけるIL-12誘導性Stat4リン酸化反応をデクサメタゾンは選択的に阻害する」、The journal of Immunology 2000年2月15日、vol 164(4)、1768-74頁を参照すること)および上記に紹介した適応症に関する障害に用いてもよい。

【0049】



式(1)の化合物を上記のように規定する、単独および組み合わせて用いられる種々の用語について説明する。

【0050】

本明細書における「アリアル」という用語は、6から10の環の炭素原子を有する(単環式または二環式の)芳香環を含むことを意味し、たとえばフェニル(Ph)およびナフチルがある。このものは必要に応じて $C_{1-6}$ -アルキルで置換されていてもよい。置換アリール基の例としては、ベンジルおよび2-メチルフェニルがある。

【0051】

本明細書における「ヘテロアリアル」という用語は、5から14の、好ましくは5から10の環原子、たとえば(単環式または二環式では)5、6、7、8、9または10の環原子を有する単環式、二環式または三環式の(一つの環だけが芳香性を要する)芳香環系であって、その中の一以上の環原子が環系の一部として炭素以外のもの、たとえば窒素、硫黄、酸素およびセレンであるものを意味する。このようなヘテロアリアル環の例としては、ピロール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、クロマン、イソクロマン、キノリン、キノキサリン、イソキノリン、フタラジン、シンノリン、キナゾリン、インドール、イソインドール、インドリン、イソインドリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、2,1,3-ベンズオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、2,1,3-ベンゾチアゾール、2,1,3-ベンゾセレナジアゾール、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾジオキサン、インダン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,5-ナフチリジン、1,8-ナフチリジン、アクリジン、フェナジンおよびキサンチンがある。

【0052】

本明細書における「ヘテロ環」という用語は、4から14、好ましくは4から10の環原子を有し、環系の一部として一以上のヘテロ原子(たとえば酸素、硫黄または窒素)を有し、さらに残りが炭素であるところの部分的に飽和およびすべてが飽和の単環、二環および三環だけでなく、不飽和のものも含むことを意味する。たとえば、上記のヘテロアリアル基ならびに対応する部分的に飽和したまたは完全に飽和したヘテロ環がある。飽和ヘテロ環の例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンおよび1,4-オキサゼパンがある。

【0053】

本出願によるところの式(1)の化合物における $C_{1-6}$ -アルキル、このものは直鎖でも分岐鎖でも環状でもよい、としては $C_{1-4}$ -アルキルが好ましい。アルキル基の具体例としては、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、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシルおよびシクロヘキシルが挙げられる。「 $C_{1-6}$ -アルキル」の部分的な範囲については、そのすべてのサブグループ、たとえば、 $C_{1-5}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-2}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルキル、 $C_{2-5}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルキル、 $C_{2-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -アルキル、 $C_{4-5}$ -アルキルなどが考慮される。

【0054】

本出願によるところの式(1)の化合物における $C_{1-6}$ -アルコキシ、このものは直鎖でも分岐鎖でもよい、としては $C_{1-4}$ -アルコキシが好ましい。アルコキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、およびイソヘキシルオキシが挙げられる。「 $C_{1-6}$ -アルコキシ」の部分的な範囲については、そのすべてのサブグループ、たとえば、 $C_{1-5}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-2}$ -アルコキシ、 $C_{2-6}$ -アルコキシ、 $C_{2-5}$ -アルコキシ、 $C_{2-4}$ -アルコキシ、 $C_{2-3}$ -アルコキシ、 $C_{3-6}$ -アルコキシ、 $C_{4-5}$ -アルコキシなどが考慮される。

【0055】

10

20

30

40

50

本出願によるところの式(1)の化合物における $C_{1-6}$ -アシルは飽和でも不飽和でもよく、 $C_{1-4}$ -アシルが好ましい。アシル基の具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ブテノイル(たとえば3-ブテノイル)、ヘキセノイル(たとえば5-ヘキセノイル)が挙げられる。「 $C_{1-6}$ -アシル」の部分的な範囲については、そのすべてのサブグループ、たとえば、 $C_{1-5}$ -アシル、 $C_{1-4}$ -アシル、 $C_{1-3}$ -アシル、 $C_{1-2}$ -アシル、 $C_{2-6}$ -アシル、 $C_{2-5}$ -アシル、 $C_{2-4}$ -アシル、 $C_{2-3}$ -アシル、 $C_{3-6}$ -アシル、 $C_{4-5}$ -アシルなどが考慮される。

## 【0056】

本出願によるところの式(1)の化合物における $C_{2-6}$ -アルケニル、このものは直鎖でも分岐鎖でも環状でもよい、としては $C_{2-4}$ -アルケニルが好ましい。アルケニル基の具体例としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニルおよび1-シクロヘキセニルが挙げられる。「 $C_{2-6}$ -アルケニル」の部分的な範囲については、そのすべてのサブグループ、たとえば、 $C_{2-5}$ -アルケニル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{2-3}$ -アルケニル、 $C_{3-6}$ -アルケニル、 $C_{4-5}$ -アルケニルなどが考慮される。

## 【0057】

本明細書における「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含むことを意味する。

## 【0058】

本明細書における「スルファニル」という用語はチオ基を意味する。

## 【0059】

一置換または二置換されるという表現については、本明細書では、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アシル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -（シクロ）アルキル、アリアル、ピリジルメチルまたはヘテロ環、たとえばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンによって当該官能性を置換してもよいことを意味するものである。ここで、ヘテロ環は必要に応じて $C_{1-6}$ -アルキルで置換されていてもよい。

## 【0060】

本発明によって想像される置換基の組み合わせおよび変形は、ただ単に安定した化合物の生成に至るものだけである。本明細書で用いられる「安定」という用語は、製造が可能となる程度に十分な安定性を有する化合物であって、かつ本明細書で詳述した目的(たとえば11 HSD1の阻害、11 HSD1-介在性疾患といった疾患の治療のために治療目的で対象に投与すること)について十分な時間有益であるというその化合物の完全な状態を維持できる化合物のことを指す。

## 【0061】

本明細書における「プロドラッグ型」という用語は、薬理的に許容され得る誘導体、たとえばエステルまたはアミドであって、その誘導体が生体内で変換されて活性型薬剤を生成するものを意味する(Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs, p13-15を参照すること)。

## 【0062】

「薬学的に許容され得る」とは、本明細書において、一般的に安全かつ無害で、生物学的に望ましくないものでもその他の点で望ましくないものでもない医薬組成物であって、ヒトの医薬としての使用だけではなく獣医学での使用にも有用なものを含む医薬組成物を調製する際に有用であることを意味する。

## 【0063】

「薬学的に許容され得る塩」とは、本明細書において、上記に規定されるような薬学的に許容され得る塩を意味し、所望の薬理作用を有するものである。このような塩には、有機酸および無機酸、たとえば塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸、酢酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、アスコルビン酸など、によって生成

10

20

30

40

50

する酸の添加による塩が含まれる。有機塩基および無機塩基、たとえばナトリウム、アンモニア、カリウム、カルシウム、エタノールアミン、ジエタノールアミン、N-メチルグルカミン、コリンなど、によって、塩基の添加による塩も生成され得る。本発明に含まれるものは、薬学的に許容され得る塩または本明細書の式の任意の化合物である。

【0064】

本発明によるところの医薬組成物は、上記本明細書の式(1)の化合物の少なくとも一つ、その中に抗菌性の活性成分として溶解または分散させたものと共に薬学的に許容され得る担体を含有する。好ましい態様においては、目的が免疫応答を惹起する場合を除いて、ヒトの患者に治療目的で投与した場合でも免疫原性を示さない治療用組成物である。

【0065】

その中に溶解したまたは懸濁した状態の活性成分を含有する薬理学上の組成物の調製法は、技術的に十分理解されている。通常、このような組成物は、水性または非水性の液体の溶液または懸濁液のいずれかを注射可能なように滅菌したものとして調製されるが、使用前に液体状態とするような、溶液または懸濁液に適した固体を調製することもできる。この調製品を乳化してもよい。

【0066】

活性成分を賦形剤と共に混合してもよく、ここで賦形剤とは、薬学的に許容され得、かつ活性成分に影響を与えないものであり、本明細書に記載の治療方法において適切な量が用いられる。適切な賦形剤としては、たとえば水、生理的食塩水、デキストロース、グリセリン、エタノールなどやそれらの組み合わせがある。さらに、必要に応じて、組成物は、少量の補助的物質、たとえば潤滑剤または乳化剤、pH緩衝化剤などの活性成分の有効性を高めるものを含んでいてもよい。アジュバントがこの組成物にあってもよい。

【0067】

薬学的に許容され得る担体は技術的に周知である。液体の担体の例としては、活性成分および水以外の成分を含まない滅菌水溶液、またはリン酸ナトリウムなどの緩衝剤を含有する生理的なpH値の滅菌水溶液、生理的食塩水を含有する滅菌水溶液、またはその両方、たとえばリン酸緩衝化生理的食塩水を含有する滅菌水溶液がある。さらに、水溶液の担体は、二種以上の緩衝塩、ならびにたとえば塩化ナトリウムおよび塩化カリウムなどの塩、デキストロース、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびその他の溶質を含有することもできる。

【0068】

液体組成物に、水の他におよび水を除外して、液相を含有させることもできる。このような追加の液相の例としては、グリセリン、綿実油などの植物油、オレイン酸エチルなどの有機エステルおよび水-油エマルジョンがある。

【0069】

本発明の好ましい態様の一つによるところの、式(1)を含有する化合物を含む医薬組成物は、上記に示したような成分の薬学的に許容され得る塩を含んでいてもよい。薬学的に許容され得る塩には、塩酸またはリン酸などの無機酸、または酢酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸によって形成される(ポリペプチドの遊離アミノ基とともに形成される)酸の添加による塩が挙げられる。遊離のカルボキシル基によって形成される塩は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウムまたは水酸化第二鉄などの無機塩基から、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から得ることもできる。

【0070】

好ましい態様にしたがって得られる調製品を経口で、局所的に、腹腔内に、関節内に、頭蓋内に、皮内に、筋内に、眼内に、髄膜下に、静脈内に、皮下に投与してもよい。その他の経路は当業者に知られている。

【0071】

本発明によるところの経口投与が可能な組成物の形状は、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、口内錠、液体またはゲル調製品、たとえば経口用、局所用または滅菌済の非経口用溶液

10

20

30

40

50

または懸濁液であってよい。経口投与のための錠剤およびカプセルは、投与量が提示された形態の単位であってもよく、そしてシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガナトまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤；ラクトース、砂糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンなどの増量剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカなどの打錠用潤滑剤；パレイショデンプンなどの崩壊剤、またはラウリル硫酸ナトリウムなどの許容され得る湿潤剤といった通常用いられる賦形剤を含んでいてもよい。通常の薬学上の実務において周知の方法によって錠剤を被覆してもよい。経口用の液体調製品の形態は、たとえば水性または油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、またはエリキシル剤であってもよく、あるいは使用前に水またはその他の適切な媒体で再度溶解できるような乾燥生成物として与えてもよい。このような液体調製品は、通常用いられる、たとえばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン硬化食用脂などの懸濁化剤；レシチン、ソルビタンモノオレアートまたはアカシアなどの乳化剤、アーモンド油、ヤシ油、グリセリン、プロピレングリコールなどの油状のエステルなどの（食用脂に含まれていてもよい）非水性媒体、あるいはエタノール；メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシ安息香酸塩またはソルビン酸などの防腐剤、ならびに必要に応じて、通常用いられている香料または色素といった添加物を含んでもよい。

10

**【0072】**

「有効量」とは、治療を受ける対象に治療効果を与える化合物の量を指す。治療効果は客観的（すなわちいくつかの試験または指標によって計測可能であること）であっても主観的（すなわち対象が効果についての指示または感触を与えること）であってもよい。本発明によるところの医薬組成物は、通常、治療用組成物の総重量あたり、式(1)を含む化合物を少なくとも0.1重量%含んでもよい。重量%は、組成物の総重量による比である。したがって、たとえば0.1重量%とは、組成物の総重量100グラムあたりの、式(1)を含む化合物が0.1グラムのことである。哺乳動物、好ましくはヒトについて適切な一日あたりの経口での投与量は、患者の病状に依存して大幅に変化してもよい。しかしながら、式(1)を含む化合物の投与量としては、体重1kgあたり約0.1から300mgが好ましいだろう。

20

**【0073】**

本発明によるところの組成物を獣医分野で用いてもよく、したがって獣医学上許容され得る賦形剤または担体を含んでもよい。したがって、この化合物および組成物を動物、たとえばネコ、イヌまたはウマに治療方法の際に投与してもよい。

30

**【0074】**

本発明の化合物を標識化した形態で、たとえば同位体で標識して診断薬として用いてもよい。

**【0075】**

本発明は、本明細書で詳述される式の化合物の一種以上のあらゆるものと反応する工程を含む、本明細書の式の任意の化合物を製造する方法に関するものであり、本明細書で詳述される任意のプロセスを含む。通常用いられる方法によって、またはそれに類似する方法によって、特に次の方法によってまたは次の方法に類似する方法によって上記の式(1)の化合物を調製してもよい。さらに、インビトロでの薬理学的特性を、次の試薬および方法を用いて検討した。

40

**【0076】**

本明細書で詳述される合成経路で用いた化学薬品には、たとえば、溶媒、試薬、触媒ならびに保護基および脱保護基のための試薬が含まれる。最終的にこの化合物を合成するために、上記の方法にさらなる工程を、本明細書で特に詳述した工程の前または後に付加してもよく、それにより適切な保護基を付加または除去する。さらに、手順または順序が交互となる種々の合成工程を実施して、所望の化合物を得てもよい。適切な化合物を合成するのに有用な、合成化学上の変換および保護基についての方法論（保護および脱保護）は技術的に知られており、たとえば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations

50

, VCH Publishers (1989) ; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999) ; L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) ; and L. Paquette ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) およびその次の版に記載されたものに含まれている。

【0077】

本明細書で言及したすべての刊行物は、引用することによってここに取り込まれる。「を含む」という表現は、「を含むがそれらに限定されない」という意味である。したがって、その他の言及していない物質、添加物または担体も公開されていることになる。

【0078】

次の実施例を参照することによって、本発明を説明する。これらの実施例は、本発明の範囲を制限するものとはみなされず、例証的な方法として機能するだけであるべきである。

【0079】

実施例

実験方法

シンチレーション近接アッセイ

Amersham Pharmacia Biotechから[1,2(n) - <sup>3</sup>H] - コルチゾンを購入した。Immunotechから抗コルチゾールマウスモノクローナル抗体のクローン6D6.7を、そしてAmersham Pharmacia Biotechからシンチレーション近接アッセイ (SPA) 用の、抗マウスモノクローナル抗体で被覆されたビーズを得た。CalbiochemからNADPHの四ナトリウム塩を、そしてSigmaからグルコース - 6 - リン酸 (G - 6 - P) を調達した。ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) 内で、ヒトの11 -  $\beta$  - ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ1の酵素 (11 -  $\beta$  - HSD<sub>1</sub>) を発現させた。Sigmaから18 -  $\alpha$  - グリシルレチン酸 (GA) を得た。Tecan Genesis RSP 150上で化合物の連続希釈を実施した。試験を受ける化合物をDMSO中に溶解させ (1mM)、そして1mMのEDTAを含む50mMのTris - HCl、pH7.2で希釈した。

【0080】

WallacQuadra上でプレートを増やした。PackardのTop Countマイクロプレート用液体シンチレーションカウンタで、生成物である [<sup>3</sup>H] - コルチゾールのビーズに結合した量を測定した。

【0081】

ウェルの総体積が220  $\mu$ Lであって、そして1mMのEDTAを有する30mMのTris - HCl、pH7.2、基質混合物のトリチウム化コルチゾン / NADPH (175nM / 181  $\mu$ M)、G - 6 - P (1mM) および連続希釈したインヒビター (9から0.15  $\mu$ M) を含む96ウェルマイクロタイタープレート (Packard, Optiplate) にて、11 -  $\beta$  - HSD<sub>1</sub>の酵素アッセイを実施した。ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) の細胞ホモジネートまたはピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) から調製したミクロソームのいずれかとして、ヒトの11 -  $\beta$  - HSD<sub>1</sub>を添加することによって、反応を開始した (用いた酵素の最終的な量を0.057から0.11mg/mLの間で変化させた)。混合した後、プレートを30から45分間室温で振盪させた。1mMのGA停止液を10  $\mu$ L用いて、反応を終結させた。次いで、マウスモノクローナル抗体を添加 (4  $\mu$ Mを10  $\mu$ L) し、その後100  $\mu$ LのSPA用ビーズ (製造メーカーの取扱説明書にしたがって懸濁させたもの) を添加した。11 -  $\beta$  - HSD<sub>1</sub>を除外することによって適切なコントロールを設定して、非特異的結合 (NSB) 値を得た。

【0082】

プレートをプラスチックフィルムで覆い、そして計数する前に、室温で振盪させながら30分間のインキュベーションを行った。マイクロプレート用液体シンチレーションカウンタにて、ビーズに結合した [<sup>3</sup>H] - コルチゾールの量を測定した。

【0083】

Activity Baseを用いて、インヒビターについてのKi値を計算した。IC<sub>50</sub>からKi値を計算し、そして (Michaelis - Mentenの式に従う可逆的阻害を伴う) Cheng Prushoffの式 : K

10

20

30

40

50

$i = IC_{50} (1 + [S] / Km)$  [ Cheng, Y. C. ; Prushoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099 - 3108 ] を用いて、Km値を計算する。コルチゾンからコルチゾールへのターンオーバーの減少がそれぞれの基質の潜在的な阻害能力に依存するアッセイにて、 $IC_{50}$ を実験的に測定する。11 - - HSD1酵素についての本発明の化合物の $K_i$ 値は通常、約10nMと約10  $\mu$ Mとの間に位置する。

【 0 0 8 4 】

化合物の調製

概略：

調製用ストレートフェイズHPLC精製のために、Gilsonのシステムに装着したPhenomenexカラム (250 x 21.1mm、10  $\mu$ m) を用い、エタノールのクロロホルム溶液 (10分間で0 - 10 %の勾配) によって、20mL/分の流速で溶出した。シリカゲル60 (230 - 400メッシュ)、Merckを用いて、シリカ上でカラムクロマトグラフィーを実施した。Gallenkamp装置上で融点を測定した。Vario EL機器を用いて、元素分析を記録した。Hypersil Eliteカラム (150 x 4.6mm、3  $\mu$ ) を用いて、Watersの600Eシステム上で3mL/分の流速にて254nmを観測しながらHPLC分析を実施した。UV検出器を254nmに設定し、100 x 21.2mm、5  $\mu$ のHypersil Eliteカラム上で、95%の水中の5%のACNから5%の水中の95%のACNの勾配 (0.2%のTFA緩衝剤) によって、20mL/分の流速で10分間かけて溶出して、調製用逆相HPLCを実施した。シリカゲルF - 254で予め覆われたプレート (厚さ0.25mm) を用いて、薄層クロマトグラフィーを実施した。Micromass platformのLCMS分光計上で、エレクトロスプレー質量分析のスペクトルを得た。Isco Foxy 200 Combiflashシステムに装着した、予めシリカが詰められたSPEカラム (10gのシリカ) を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、そして酢酸エチルが16.67%のヘキサン溶液から100%の酢酸エチルに徐々に高める勾配にて、仕上げ途中の粗化合物を精製した。

【 0 0 8 5 】

略語のリスト

ACN = アセトニトリル

DCM = ジクロロメタン

DIEA = N,N - ジイソプロピルエチルアミン

DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン

DME = エチレングリコールジメチルエーテル

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

EDCI = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

EDTA = エチレンジアミン四酢酸

HCOOH = ギ酸

HOAT = 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール

HOBT = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

HPLC = 高性能液体クロマトグラフィー

MTBE = t - ブチルメチルエーテル

RP LC - MS = 逆相液体クロマトグラフィー - 質量分析法

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

【 0 0 8 6 】

スルホンアミドカップリング：

方法A：

1当量の2 - アミノチアゾールをピリジン中に溶解させた (0.5Mの溶液)。スルホンルクロリド (1.2当量) を添加し、そして窒素雰囲気下にて、反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を塩酸 (1M) 中に注入した。生成物が沈殿した場合、生成物をフィルター上に回収して塩酸 (1M) で洗浄し、そしてエタノールから再結晶させた。油が得られた

場合、この粗製物をDCMで抽出して徐々に純度を高め、そして標準的な方法を用いて精製した。

## 【0087】

方法B:

2-アミノチアゾール誘導体(1当量)、トリエチルアミン(2当量)およびDMAP(1当量)の、DMF(1M)とDCM(0.225M)との溶液を、反応用のバイアル内で調合した。スルホニルクロリド(1.2当量)をDCM(0.33M)に溶解させて添加した。反応混合物を一晩室温に維持した。次いでこの混合物を(反応体積の10倍の)石油エーテルに添加した。冷蔵庫内で数時間経過させた後、デカンテーションによって上清を除き、そして残留物(の一部)をDMSO-メタノール-酢酸(300 $\mu$ L+500 $\mu$ L+50 $\mu$ L)で溶解させて調製用LCMS(アセトニトリル-水の勾配)によって精製した。最も純度の高い画分を回収してその凍結乾燥を行った。あるいは、徐々に抽出してこの粗製物を単離し、そして、標準的な方法を用いて精製した。

10

## 【0088】

けん化:

方法C:

1当量のエステルを95%エタノール中に懸濁させ(0.1M)、そしてKOH(水溶液、6当量)で処理した。清澄な溶液に達するまで水を添加した。反応混合物を室温で2-3時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、そして粗製物を水に再度溶解させた。pHが2になるまで濃塩酸を添加して沈殿を得、フィルター上で回収して冷水で洗浄し、そして乾燥させた。

20

## 【0089】

アミドカップリング:

方法D:

大過剰量の40または70%のアミン水溶液で、カルボン酸エステルを溶解させた(0.05M)。反応混合物を室温で一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いてシリカゲル上で粗生成物を精製した。溶出についてはメタノール(0-6%)のDCM溶液で行った。

## 【0090】

方法E:

カルボン酸をDCM中に懸濁させ(0.05M)、次いでEDCI(1.1当量)、トリエチルアミン(3当量)、DMAP(0.5当量)および最適なアミン(1.2当量)を添加した。出発材料が適切に溶解しない場合、DMFを添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。有機相を塩酸(1M)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、そして減圧して乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いてシリカゲル上で粗生成物のアミドを精製した。溶出についてはメタノール(1-3-6%)のDCM溶液または酢酸エチルで行った。

30

## 【0091】

方法F:

カルボン酸をDCM中に懸濁させ(0.1M)、窒素(g)雰囲気下で0 $^{\circ}$ Cに冷却した。EDCI(1当量)、HOAT(1当量)またはHOBT(1当量)を添加し、次いでTEA(2.2当量)を添加した。10分後、最適なアミン(1.2当量)を添加し、そして反応混合物を室温にまで加熱した。5時間後、DCM相を塩酸(1M)で洗浄し、徐々に純度を高め、そして方法Eに記載のとおりして精製した。

40

## 【0092】

方法G:

窒素雰囲気下で、塩化アルミニウム(1当量)をDCM中に懸濁させ(0.1M)、そして室温で最適なアミン(4当量)にて処理した。10分後、アルキルエステル(1当量)を添加し、そして出発材料が消費され尽くす(TLC)まで、反応混合物を撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液または塩酸(1M)で反応を停止させ、そして酢酸エチルでの抽出による精密検査によって、次いでDCM/メタノール混合液で溶出するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製される粗生成物を得た。

50

## 【 0 0 9 3 】

チアゾール環の形成：

方法H：

必要に応じて置換されていてもよいチオ尿素のエタノール溶液または懸濁液（0.5M）に、1当量の - ハロケトン室温で添加した。密封した試験管内で95 にて4時間反応混合物を撈拌した。冷却し、濃縮し、酢酸エチルに再度溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてシリカゲル上で、溶出剤として石油エーテルおよび酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーを行った。

## 【 0 0 9 4 】

方法I：

ケトン（1当量）およびチオ尿素（2当量）の0.5Mエタノール溶液に、60 にて、1当量のヨウ素を少しずつ添加した。反応管を密封し、そして反応混合物を100 で16時間撈拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をDCM内に回収し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。石油エーテル/酢酸エチルの8：1から2：1の勾配を溶出剤として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。

## 【 0 0 9 5 】

アシル化：

方法J：

アルコールの乾燥ピリジン溶液（0.3M）に、1.1当量の酸塩化物を0 で添加した。反応混合物を室温で6時間撈拌し、濃縮し、アセトニトリルと共に乾固させ、DCMに再度溶解させ、塩酸（0.5M）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして石油エーテルと酢酸エチルを溶出剤として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーを行った。

## 【 0 0 9 6 】

カルバマート：

方法K：

アルコールの乾燥ピリジン溶液（0.3M）に、1.5当量の4 - ニトロフェニル = クロロホルマート（乾燥ピリジン中0.5M）を0 で添加した。反応混合物を室温で12時間撈拌した後、5当量の第一アミンまたは第二アミンを0 で添加した。この溶液を室温で3時間撈拌し、濃縮し、アセトニトリルと共に乾固させ、DCMに再度溶解させ、塩酸（0.5M）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてDCMとメタノールを溶出剤として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーを行った。

## 【 0 0 9 7 】

スルホニルクロリド

市販されていなかったアリアルスルホニルクロリドを、文献の方法にしたがって、アニリン誘導体から調製した（たとえば、Hoffman, R. V. (1981) Org. Synth. 60 : 121を参照すること）。

## 【 0 0 9 8 】

Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F - 75016, Franceから2 - アミノ - 5 - チアゾール酢酸、エチルエステルを入手することができる。それらの調製法は：

Aryl diazo compounds and diazonium salts as potential irreversible probes of the GABA receptor, Bouchet, Marie Jeanne ; Rendon, Alvaro ; Wermuth, Camille G. ; Goidner, Maurice ; Hirth, Christian. Fac. Pharm., Univ. Louis Pasteur, Strasbourg, Fr. J. Med. Chem. (1987), 30 (12), 2222 - 7. CODEN : JMC MAR ISSN : 0022 - 2623. 英語で記述された雑誌。CAN 107 : 198180 AN 1987 : 598180 CAPLUS ; および

Growth regulating activity of some thiazole-, thiazoline-, and thiazolidineacetic acids, Garraway, J. L. Dep. Phys. Sci., Wye Coll., Ashford/Kent, Engl. Pestic. Sci. (1974), 5 (2), 185 - 8. CODEN : PSSCBG 英語で記述された雑誌。CAN 81 : 73315 AN 1974 : 473315 CAPLUS

に記載されている。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 9 9 】

## 実施例1~5の化合物の調製

実施例1 - 3 - クロロ - 2 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミド工程a - 2 - ( 2 - アミノ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) エタノールの調製

2,3 - ジクロロテトラヒドロフラン ( 5g ; 0.035mol ) およびチオ尿素 ( 2.7g ; 0.035mol ) を、水 ( 20mL ) で12時間還流させた。次いで、40mLの40%のNaOH ( 水溶液 ) を添加し、反応混合物を室温に冷却し、そして1時間攪拌した。生成した沈殿をろ別し、減圧にて乾燥させ、そしてエタノール / ジエチルエーテルから再結晶させた。HClが2Mのジエチルエーテル溶液を添加して、ろ過にて単離し乾燥させた塩酸塩を生成させた。得られたものは 10  
3.8g、61%であった。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.71 ( t, J = 4.88Hz, 2H ) 3.53 ( t, J = 5.62Hz, 2H ) 4.17 ( s, 1H ) 7.06 ( s, 1H ) 9.37 ( s, 2H ) 。 MS m/z : M + H145

## 【 0 1 0 0 】

工程b - 3 - クロロ - 2 - メチル - N - [ 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル ] ベンゼンスルホンアミドの調製

2 - ( 2 - アミノ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) エタノール ( 0.16g ; 0.89mmol ) 、 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル = クロリド ( 0.62g ; 2.8mmol ) およびNaOH ( 0.093g ; 2.3mmol ) を、9mLのTHF : H<sub>2</sub>O ( 1 : 2 ) に溶解させ、そして一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで二回抽出し、そして有機層をひとまとめにし、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして 20  
濃縮した。次いで、この粗成分をモルホリン中 ( 10mL ) で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして調製用RP LC - MS上で精製し、次いで、40/3のCHCl<sub>3</sub> / メタノール + 1% のトリエチルアミンで溶出する調製用TLC - カラム ( Trikonex、FlashTube ( 商標 ) 2008 ) 上でさらに精製した。紫外光によって物質を可視化し、該当するバンドを切り取り、そして溶出剤でシリカゲルを抽出した。ろ過と濃縮を行って、多数の不純物をなお含むことが分かっている生成物を得た。このものを、調製用RP LC - MS上でさらに精製した。0.8mgを得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) ppm 2.65 ( m, 3H ) 3.10 ( m, 4H ) 3.28 ( m, 2H ) 3.45 ( m, 2H ) 3.70 ( m, 2H ) 4.02 ( m, 2H ) 7.00 ( m, 1H ) 7.24 ( t, J = 7.81Hz, 1H ) 7.54 ( d, J = 8.06Hz, 1H ) 7.91 ( d, J = 7.57Hz, 1H ) 。 MS m/z : M + H402。C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として計算したHRM 30  
S ( EI ) : 401.0635、実測値は401.0627。

## 【 0 1 0 1 】

実施例2 - メチル ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタート工程a - メチル = 3 - プロモ - 4 - オキソブタノアートの調製

最初に、市販のメチル = 4,4 - ジメトキシブチラートから、文献の方法にしたがってメチル = 4 - オキソブタノアートを合成した ; Will, S. G. ; Magriotis, P. ; Marinelli, E. R. ; Dolan, J. ; Johnson, F. J. Org. Chem., 1985, 50, 5433 - 5434。

## 【 0 1 0 2 】

次に、メチル = 4 - オキソブタノアートから、文献の方法にしたがってメチル = 3 - プロモ - 4 - オキソブタノアートを得た ; Aeberli, M. ; Erlenmeyer, H. Hel. Chim. Acta., 1950, 70, 503 - 505。 40

## 【 0 1 0 3 】

工程b - メチル ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル ) アセタートの調製

マイクロ波オープン内で、2.5分間で130 °にて、ピリジン ( 5mL ) に溶解したN - ( アミノカルボノチオイル ) - 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド ( 0.4g、1.5mmol ) およびメチル = 3 - プロモ - 4 - オキソブタノアート ( 0.3g、1.5mmol ) に照射した。減圧下で溶媒を除去し、そして調製用HPLCを用いて出発材料から生成物を分離した ( 得られたものは0.2g、30%であった ) 。 50

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 2.70 (s, 3H) 3.69 (d,  $J = 1.22\text{Hz}$ , 2H) 3.70 (s, 3H) 6.98 (t,  $J = 1.10\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (t,  $J = 8.30\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (dd,  $J = 8.06, 1.46\text{Hz}$ , 1H) 7.96 (m, 1H)。MS  $m/z$ :  $M + \text{H}361$ 。

【0104】

実施例3 - (2 - { [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) 酢酸

エタノール (5.5mL) に溶解したメチル (2 - { [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) アセタート (実施例2) (0.2g、0.55mmol) に、KOH水溶液 (0.6mL、5.5M) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去し、そして粗生成物を水で溶解させた。水相を濃塩酸で酸性にして、生成物を沈殿させた。ろ過し、そして水 (5mL) で洗浄して、0.2g、97%の生成物を得た。さらなる精製を全く行うことなく、この生成物を用いた。

10

【0105】

実施例4 - 3 - クロロ - 2 - メチル - N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンスルホンアミド

(2 - { [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) 酢酸 (実施例3) (0.09g、0.25mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0mL) とDMF (0.5mL) との溶液に、EDCI (0.05g、0.27mmol)、DMAP (0.02g、0.12mmol)、トリエチルアミン (0.1mL、0.75mmol) およびモルホリン (0.03mL、0.30mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を1MのHCl (2 × 15mL) で洗浄し、そして有機層を回収した。有機相を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、そして減圧下で濃縮した。調製用HPLCを用いて精製して、所望の生成物 (0.01g) を10%の収率で得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、アセトン -  $d_6$ ) ppm 2.67 (s, 3H) 3.47 - 3.63 (m, 8H) 3.82 (d,  $J = 1.22\text{Hz}$ , 2H) 7.05 (t,  $J = 1.22\text{Hz}$ , 1H) 7.33 (t,  $J = 8.30\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (m, 1H) 7.98 (dd,  $J = 8.06, 1.22\text{Hz}$ , 1H)。MS  $m/z$ :  $M + \text{H}416$ 。

【0106】

実施例5 - 2 - (2 - { [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) - N,N - ジイソプロピルアセトアミド

(2 - { [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) 酢酸 (実施例3) (0.09g、0.25mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0mL) とDMF (0.5mL) との溶液に、EDCI (0.05g、0.27mmol)、DMAP (0.02g、0.12mmol)、トリエチルアミン (0.1mL、0.75mmol) およびジイソプロピルアミン (0.04mL、0.30mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を1MのHCl (2 × 15mL) で洗浄し、そして有機層を回収した。有機相を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、そして減圧下で濃縮した。調製用HPLCを用いて精製して、所望の生成物 (0.01g) を9%の収率で得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.21 (d,  $J = 6.10\text{Hz}$ , 6H) 1.34 (d,  $J = 6.59\text{Hz}$ , 6H) 2.64 (s, 3H) 3.61 (m,  $J = 19.53\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (s, 2H) 3.89 (m, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.23 (m, 1H) 7.52 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H) 8.04 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H)。MS  $m/z$ :  $M + \text{H}430$ 。

【0107】

本発明の種々の態様を上記に説明してきたが、当業者であれば、本発明の範囲に該当するであろうより軽微な変更を認識するだろう。本発明の広がり範囲は、上記の典型的な態様によっても制限を受けるべきではないが、次の請求の範囲およびそれらの均等物に基づいてのみ、規定されるべきである。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/426 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	5/48
A 6 1 P	5/48 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/06
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/08
A 6 1 P	31/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		

- (72)発明者 ティエールト・バルフ  
スウェーデン、エス - 7 5 5 9 7ウブサラ、マリールンド・ラブルーデン
- (72)発明者 リカルド・エモンド  
スウェーデン、エス - 1 3 3 4 3サルトフェバーデン、マートグレンド5番
- (72)発明者 グイド・クルツ  
スウェーデン、エス - 1 1 8 2 7ストックホルム、6テーエル、メレガータン10番
- (72)発明者 イェルク・ヴァルゴーダ  
スウェーデン、エス - 7 5 7 5 2ウブサラ、クロンパルクスヴェーゲン15番
- (72)発明者 マリアンネ・ニルソン  
スウェーデン、エス - 7 6 2 9 4リンボ、ペーエル2654・ウビー
- (72)発明者 ジャン・リアン  
スウェーデン、エス - 1 5 1 3 7セーデルテリエ、ターンロサヴェーゲン29番

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 仏国特許出願公開第02384498(FR, A1)  
米国特許第02510925(US, A)  
特表2003-534337(JP, A)  
国際公開第96/016650(WO, A1)  
国際公開第99/002502(WO, A1)  
米国特許第05594021(US, A)  
米国特許第05783597(US, A)

国際公開第01/054691(WO, A1)

Hultquist, Martin E., N-Heterocyclic benzenesulfonamides, Journal of the American Chemical Society, 1951年, 73, p. 2558-2566

Sprague, James M., Carboxy derivatives of sulfonamidothiazoles, Journal of the American Chemical Society, 1946年, 68, p. 266-269

白鴻鍵, 結核の化学療法研究 第100報 Thiazole誘導体の合成並びに抗結核菌性, 金沢大学結核研究所年報, 1953年, 11(No. 2), p. 39-42

Desai, R. D., Studies in Sulfonamides: Part IV. Some N6-Heterocyclic Sulfonamides from 2-Naphthylamine as possible Antibacterial Agents, Journal of the Indian Chemical Society, 1969年, 46(5), p. 411-414

Desai, R. D., Studies in Sulfonamides: Part II. Preparation of N1-Heterocyclic Substituted Sulfonamides from Alpha-naphthylamine and Evaluation of their Antibacterial Properties, Journal of the Indian Chemical Society, 1969年, 46(2), p. 115-118

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 277/52

A61K 31/426-31/551

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)