

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6470310号
(P6470310)

(45) 発行日 平成31年2月13日 (2019.2.13)

(24) 登録日 平成31年1月25日 (2019.1.25)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/82 (2006.01)

C O 7 D 213/82

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12 C S P

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

C O 7 D 231/14 (2006.01)

C O 7 D 231/14

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

請求項の数 17 (全 174 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-561879 (P2016-561879)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月9日 (2015.4.9)
 (65) 公表番号 特表2017-513842 (P2017-513842A)
 (43) 公表日 平成29年6月1日 (2017.6.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/061651
 (87) 国際公開番号 W02015/156417
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日 (2015.10.15)
 審査請求日 平成30年4月3日 (2018.4.3)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-82057 (P2014-82057)
 (32) 優先日 平成26年4月11日 (2014.4.11)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100163658
 弁理士 小池 順造
 (74) 代理人 100174296
 弁理士 當麻 博文

最終頁に続く

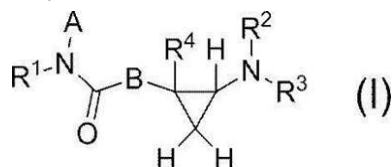
(54) 【発明の名称】 シクロプロパンアミン化合物およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



〔式中、

A は、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよい炭化水素基を示し；

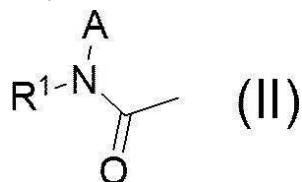
B は、

(1) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環、および

(2) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合したベンゼン環

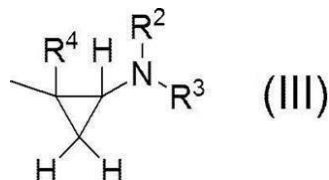
から選ばれる環を示し、Bで示される当該環は置換されていてもよく、原子1つを挟んで隣接する2つの炭素原子を介して、式

【化 2】



で表される基、および式

【化 3】



10

で表される基に結合し；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示し；

A および R^1 は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状基を形成してもよく；

20

R^2 および R^3 は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状基を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

A が、

(1) 置換されていてもよい複素環基、または

(2) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基
を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

B が、

30

(1) 5 ないし 6 員芳香族複素環、および

(2) 置換されていてもよい 5 ないし 6 員環が縮合したベンゼン環

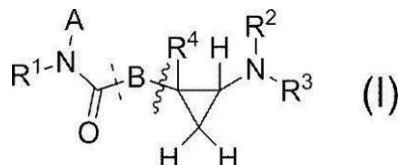
から選ばれる環を示し、B で示される当該環は置換されていてもよく、原子 1 つを挟んで隣接する 2 つの炭素原子を介して、式 (II) で表される基、および式 (III) で表される基に結合する

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

式

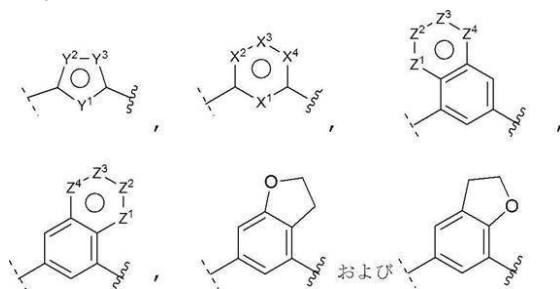
【化 4】



40

において、B が、

【化 5】



10

〔式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち、少なくとも一つは窒素原子であり；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示す。〕

から選ばれる環を示し、当該環は置換されていてもよい

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

20

【請求項 5】

R^1 、 R^2 および R^4 が、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R^3 が、

(1) 水素原子、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

(4) 置換されていてもよい複素環基

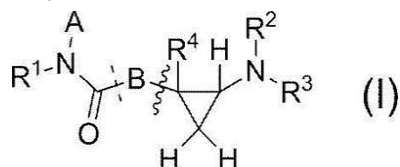
を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 7】

式

【化 6】



40

において、A が、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい

(i) 5 ないし 6 員芳香族複素環基もしくは

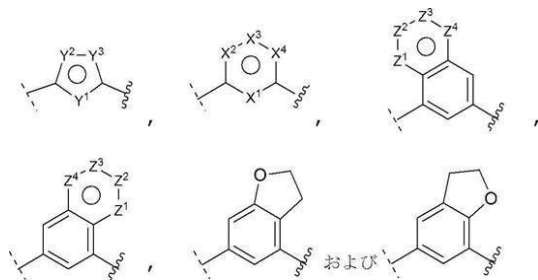
(ii) 4 ないし 6 員非芳香族複素環基、または

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基

を示し；

B が、

【化 7】



10

〔式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち、少なくとも一つは窒素原子であり；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示す。〕

から選ばれる環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 が、水素原子を示し；

R^2 が、水素原子を示し；

R^3 が、

(1) 水素原子、

(2) (a) C_{3-10} シクロアルキル基、

(b) カルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) カルボキシ基、およびカルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基、および

(d) アミノ基で置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) アミノ基、およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

(4) (a) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基、

(c) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、および

(d) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基を示し；

R^4 が、水素原子を示す

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 8】

A が、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい

ピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、ピリジニル基もしくはオキサゾリル基、または

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基を示し；

B が、

チオフェン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ナフタレンおよび 2, 3 - ジヒドロペ

50

ンゾフランから選ばれる環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 が、水素原子を示し；

R^2 が、水素原子を示し；

R^3 が、

(1) 水素原子、

(2) (a) C_{3-10} シクロアルキル基、

(b) カルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) カルボキシ基、およびカルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

10

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基またはピペリジニル基、および

(d) アミノ基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) アミノ基、およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

(4) (a) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基、

(c) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、および

(d) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基

20

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基もしくはピペリジニル基を示し；

R^4 が、水素原子を示す

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

A が、

(1) C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり；

B が、

30

チオフェン環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチル基またはテトラヒドロピラニル基であり；

R^4 が、水素原子である

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

A が、

C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基またはテトラヒドロピラニル基であり；

40

B が、

チオフェン環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、シクロプロピルメチル基またはシクロブチル基であり；

R^4 が、水素原子である

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-

50

ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 1 2】

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 1 3】

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

【請求項 1 5】

LSD1 阻害薬である請求項 1 4 記載の医薬。

【請求項 1 6】

統合失調症、発達障害、自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、てんかんまたは薬物依存の予防または治療剤である請求項 1 4 記載の医薬。

【請求項 1 7】

統合失調症、発達障害、自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、てんかんまたは薬物依存の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リジン特異的デメチラーゼ1 (Lysine-Specific Demethylase-1: 本明細書中、LSD1と略記することがある)阻害作用を有し、癌、統合失調症、発達障害、特に知的障害を有する疾患(例: 自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症)、神経変性疾患(例: アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症(例: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)およびハンチントン病)、てんかん(例: ドラベ症候群)または薬物依存の予防または治療剤などの医薬として有用なシクロプロパンアミン化合物に関する。

【0002】

(発明の背景)

LSD1は、ヒストンの脱メチル化酵素であり、ヒストンH3の4番目のリジン残基のモノメチル化体およびジメチル化体(H3K4me1/2)の脱メチル化反応を触媒し、ホルムアルデヒドを副生する。また、LSD1は補酵素の一種であるフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)と複合体を形成し、FADが酸化還元のメディエーターとなって、酵素によるリジン残基の酸化が進行する。

【0003】

LSD1阻害活性を有する化合物を神経細胞に作用させると、化合物の持つLSD1ヒストン脱メチル化酵素活性阻害により、GAD1遺伝子プロモーターのヒストンH3のメチル化修飾のうち、特にH3K4メチル化が亢進される(後述試験例3)。遺伝子プロモーターのヒストンH3K4メチル化が亢進すると、その遺伝子の転写が活性化することが、遺伝子発現量とヒストンH3K4メチル化状態の解析から多数報告されている(Becker. Nature 2006, 442: 31-32; Ruthenburg et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2007, 8: 983-994)。したがって、LSD1阻害活性を有する化合物を投与すると、脳内神経細胞のヒストンH3K4メチル化が亢進し、その結果として脳内のGAD1 mRNA発現誘導をもたらすことが予想される。脳におけるGAD1 mRNA発現誘導は中枢疾患の治療に有効であることが広く知られている。

10

20

30

40

50

例えば、GAD1遺伝子発現ベクターをパーキンソン病患者の脳内に注入すると、GAD1 mRNA発現が誘導されて、パーキンソン病患者の症状が改善することが知られている (LeWitt et al. Lancet Neurol. 2011, 10: 309-319; Carlson, Physiology of Behavior 11th edition 2013)。以上のことから、LSD1阻害剤を投与すると、脳内のヒストンH3K4メチル化が亢進してGAD1発現量が増え、中枢疾患の治療に有効である可能性が考えられる。

【 0 0 0 4 】

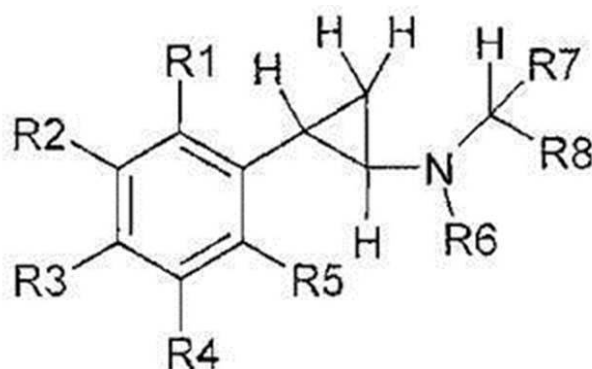
一方、LSD1はヒストンH3の9番目のリジン残基のメチル化体(H3K9me)の脱メチル化反応も触媒する。一部疾患のモデル動物、例えばコカイン依存やKleefstra症候群のモデル動物において、H3K9のメチル化の減少が報告されている (Science 8 Jan. 2010, 327, 213-216; Genes Dev. Apr. 2005, 19, 815-826)。H3K9メチル化の減少は一部の遺伝子の異常な発現増強を引き起こすことが知られている。従って、LSD1阻害活性を有する化合物を投与すると、脳内神経細胞のヒストンH3K9メチル化が亢進し、その結果として脳内において異常に発現していた遺伝子の発現を減少させることが予想される。以上のことからH3K9のメチル化の減少を伴う一部の疾患に対する治療に有効である可能性が考えられる。

【 0 0 0 5 】

WO 2 0 1 0 / 0 8 4 1 6 0 (特許文献1)には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

【 0 0 0 6 】

【化1】



FORMULA I

【 0 0 0 7 】

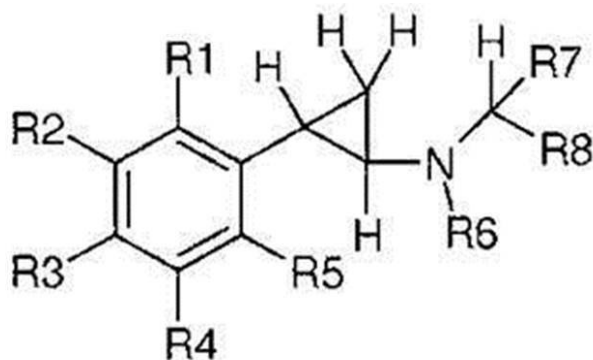
[式中、R1-R5はH、ハロ等；R6はHまたはアルキル；R7はH、アルキルまたはシクロアルキル；R8は-L-ヘテロシクリルまたは-L-アリール (式中、Lは $-(CH_2)_n-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(C H_2)_n-$ または $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ 、nは0, 1, 2または3)である。]

【 0 0 0 8 】

WO 2 0 1 0 / 0 4 3 7 2 1 (特許文献2)には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

【 0 0 0 9 】

【化2】



10

FORMULA I

【0010】

[式中、R1-R5はH、ハロ等；R6はHまたはアルキル；R7はH、アルキルまたはシクロアルキル；R8は-C(=O)NR_xR_yまたは-C(=O)R_z（式中、R_xおよびR_yは独立してH、アルキル等、R_zはH、アルコキシ等）である。]

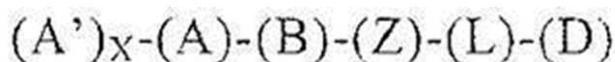
【0011】

WO 2011 / 035941（特許文献3）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

20

【0012】

【化3】



I

【0013】

[式中、(A')はアリール、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル等；(A)はヘテロアリールまたはアリール；Xは0, 1, 2または3；(B)はシクロプロピル環；(Z)は-NH-；(L)は-CH₂-等；(D)は-N(-R₁)-R₂、-O-R₃または-S-R₃（式中、R₁およびR₂は独立してH、アルキル等；R₃はH、アルキル等）である。]

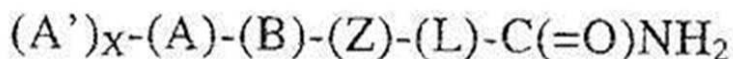
30

【0014】

WO 2011 / 042217（特許文献4）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

【0015】

【化4】



(I)

40

【0016】

[式中、(A')はアリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル等；(A)はヘテロアリールまたはアリール；Xは0, 1, 2または3；(B)はシクロプロピル環；(Z)は-NH-；(L)は-(CH₂)_mCR₁R₂-（式中、mは0, 1, 2, 3, 4, 5または6；R₁およびR₂は独立してHまたはC1-6アルキル）である。]

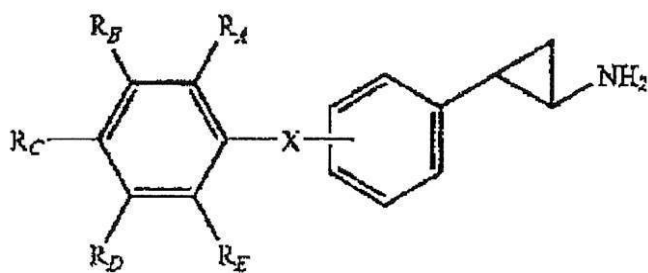
【0017】

US 2010 / 0324147（特許文献5）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

50

【 0 0 1 8 】

【 化 5 】



10

【 0 0 1 9 】

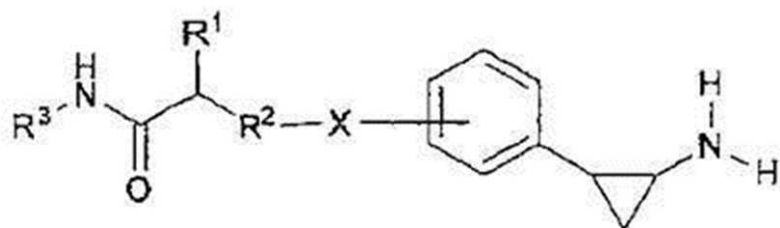
[式中、Xは結合手、O、SまたはNH； R_A 、 R_B 、 R_C 、 R_D および R_E は独立してH、C1-7アルキル等である。]

【 0 0 2 0 】

WO 2 0 1 0 / 1 4 3 5 8 2 (特許文献 6) には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその薬学上許容される塩が開示されている。

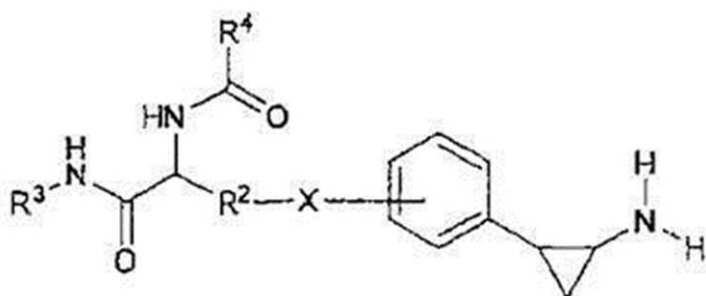
【 0 0 2 1 】

【 化 6 】



(I)

20



(II)

30

【 0 0 2 2 】

[式中、 R^1 はH、置換基が結合していてもよいアルキル基等； R^2 は置換基が結合していてもよいアルキレン基； R^3 は置換基が結合していてもよいアルキル基、置換基が結合していてもよいフェニル基等； R^4 は置換基が結合していてもよいアルキル基、置換基が結合していてもよいフェニル基等；XはO、NH₂、NHCO、CONH、SまたはCH₂である。]

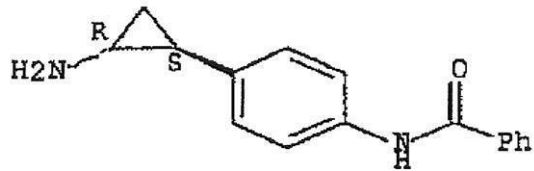
【 0 0 2 3 】

J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (非特許文献 1) には、LSD1/2阻害剤として、下記式の化合物が開示されている。

【 0 0 2 4 】

40

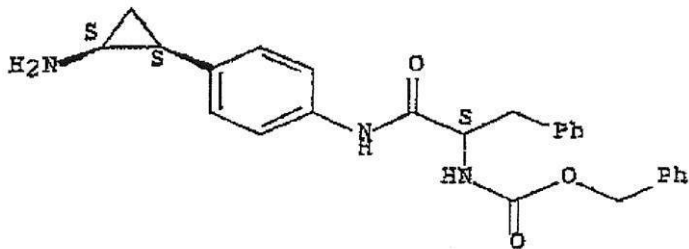
【化 7】



● HCl

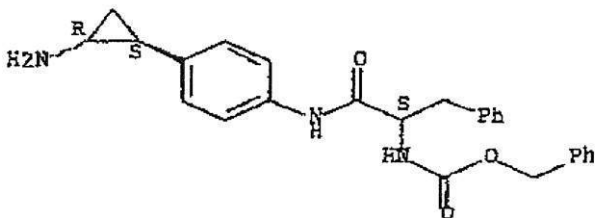
(13b)

10



(15e)

20



● HCl

(14e)

30

【 0 0 2 5 】

WO 2012 / 156531 (特許文献 7) には、LSD1阻害剤の炎症疾患の予防または治療用途が開示されている。

【 0 0 2 6 】

WO 2012 / 156537 (特許文献 8) には、LSD1阻害剤の血栓症、血栓形成または循環器疾患の予防または治療用途が開示されている。

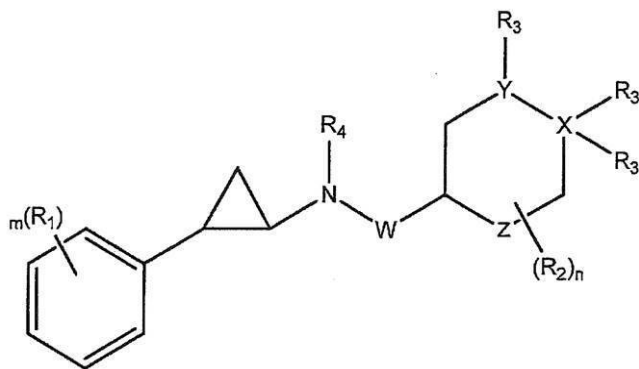
【 0 0 2 7 】

WO 2012 / 135113 (特許文献 9) には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

【 0 0 2 8 】

40

【化8】



10

【0029】

[式中、

R_1 は C_{1-6} アルキル、 $-\text{NSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NSO}_2\text{Ph}$ 、アリールアルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{NC}(\text{O})\text{Ra}$ 、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、置換アミノおよび $-\text{C}(\text{O})\text{ORa}$ からなる群より選ばれ；

R_2 はHまたは COOH ；

各 R_3 は独立してアリール、ヘテロアリール、H、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{SO}_2\text{Ra}$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{Ra}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{ORa}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ORa}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ra}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRaRb}$ 、置換アミノ、アミノ、ウレア、アミド、スルホンアミド、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選ばれ；

20

各 Ra は独立してH、フェニル、フェニルメチル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルアミノまたは $-\text{NHPh}$ ；

Rb はHまたは C_{1-3} アルキル、あるいは同じ原子に結合しているとき、

Ra および Rb は一緒になって5または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する；

R_4 は C_{1-4} アルキル、アシル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ またはH；

W は $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ または $-\text{CH}(\text{Rc})(\text{CH}_2)_{0-3}$ （式中、 Rc はCNまたは C_{1-4} アルキル）；

Y はNまたはC；

X はNまたはC；

Z はOまたは $(\text{CH}_2)_q$ （式中、 q は0-2であり、 q が0のとき、 Z は結合を示す）；

30

m は0-3、 n は0-3；

ただし、 Z がOのとき、 Y はN、かつ X はCであり；

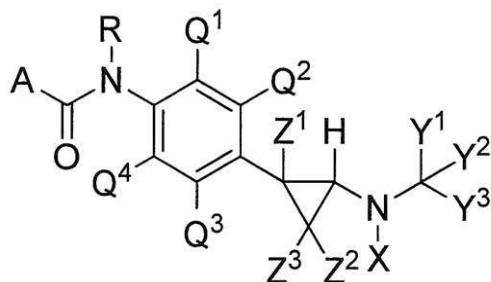
また X がCのとき、 X に結合する R_3 基の少なくとも1つはHではない。]

【0030】

WO 2013 / 022047（特許文献10）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

【0031】

【化9】



40

【0032】

[式中、

A は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

50

R は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

A および R は互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^4 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し； Q^1 および Q^2 並びに Q^3 および Q^4 は、それぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；

X は、水素原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基、または置換基を有していてもよい飽和環状基を示し；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

X および Y^1 並びに Y^1 および Y^2 は、それぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；

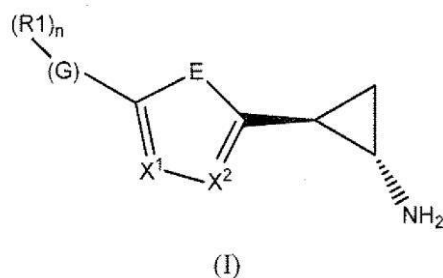
Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す]

【0033】

WO2012/013727 (特許文献11) には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

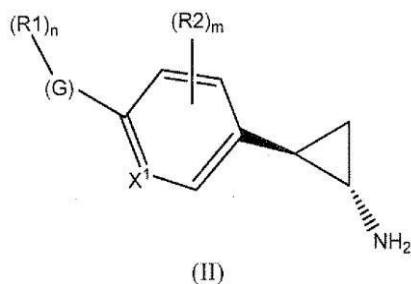
【0034】

【化10】



【0035】

【化11】



【0036】

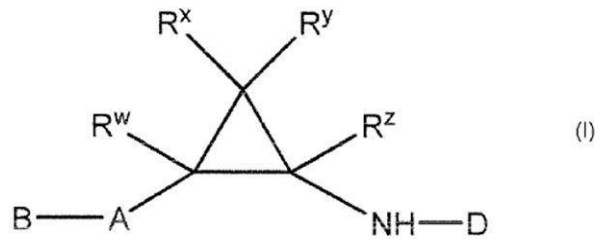
(式中、各記号は特許文献11で定義される通りである)

【0037】

WO2013/057322 (特許文献12) には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

【0038】

【化 1 2】



【 0 0 3 9】

10

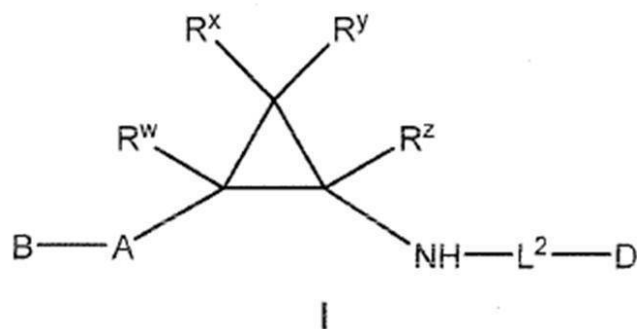
(式中、各記号は特許文献 1 2 で定義される通りである)

【 0 0 4 0】

WO 2 0 1 3 / 0 5 7 3 2 0 (特許文献 1 3) には、LSD1 阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

【 0 0 4 1】

【化 1 3】



20

【 0 0 4 2】

(式中、各記号は特許文献 1 3 で定義される通りである)

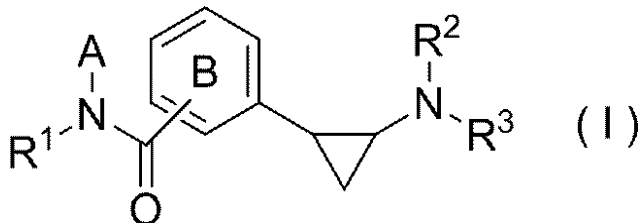
【 0 0 4 3】

WO 2 0 1 4 / 0 5 8 0 7 1 (特許文献 1 4) には、LSD1 阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

30

【 0 0 4 4】

【化 1 4】



【 0 0 4 5】

40

(式中、各記号は特許文献 1 4 で定義される通りである)

【 0 0 4 6】

The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262 (非特許文献 2) には、統合失調症患者の脳内において、ヒストン H3K4 メチル化低下および Gad1 mRNA 発現低下が認められることが開示されている。また、Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209 (非特許文献 3) には、H3K4 メチル化経路が統合失調症などの精神疾患に深く関わっていることが開示されている。

【 0 0 4 7】

MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311 (非特許文献 4) には、ベータグロビンの転写を制御するタンパク複合体に LSD1 が含まれ、ベータグロビンの

50

転写抑制にLSD1が関与する可能性について開示されている。ベータグロビン転写活性化は、鎌型赤血球症、ベータサラセミアの治療に役立つことが知られており、このことからLSD1阻害がベータグロビン転写抑制を脱抑制して、治療効果をもたらすことが推測される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0048】

【特許文献1】WO 2010 / 084160

【特許文献2】WO 2010 / 043721

【特許文献3】WO 2011 / 035941

【特許文献4】WO 2011 / 042217

10

【特許文献5】US 2010 / 0324147

【特許文献6】WO 2010 / 143582

【特許文献7】WO 2012 / 156531

【特許文献8】WO 2012 / 156537

【特許文献9】WO 2012 / 135113

【特許文献10】WO 2013 / 022047

【特許文献11】WO 2012 / 013727

【特許文献12】WO 2013 / 057322

【特許文献13】WO 2013 / 057320

【特許文献14】WO 2014 / 058071

20

【非特許文献】

【0049】

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833

【非特許文献2】The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-1126

2

【非特許文献3】Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209

【非特許文献4】MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0050】

30

本発明の目的は、優れたLSD1阻害作用および高いLSD1選択性を有し、癌、統合失調症、発達障害、特に知的障害を有する疾患(例：自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症)、神経変性疾患(例：アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症(例：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)およびハンチントン病(ハンチントン舞踏病))、てんかん(例：ドラベ症候群)またはコカイン依存などの薬物依存の予防または治療剤などの医薬として有用なシクロプロパンアミン化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0051】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、下記式(I)で表される化合物が、優れたLSD1阻害作用および高いLSD1選択性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

40

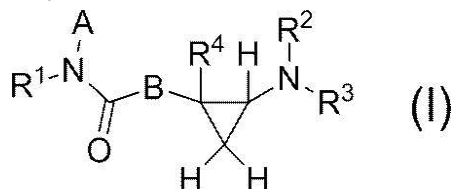
【0052】

即ち、本発明は、以下に関する。

[1] 式

【0053】

【化 1 5】



【0054】

〔式中、

Aは、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよい炭化水素基を示し；

Bは、

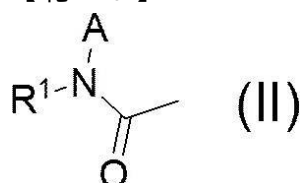
(1) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環、および

(2) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合したベンゼン環

から選ばれる環を示し、Bで示される当該環は置換されていてもよく、原子1つを挟んで隣接する2つの炭素原子を介して、式

【0055】

【化 1 6】

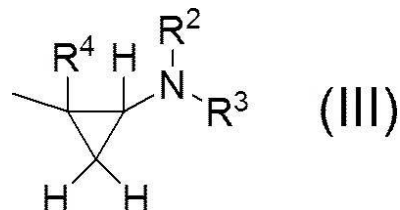


【0056】

で表される基、および式

【0057】

【化 1 7】



【0058】

で表される基に結合し；

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示し；AおよびR¹は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状基を形成してもよく；R²およびR³は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状基を形成してもよい。〕

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）ともいう）。

【0059】

〔2〕 Aが、

(1) 置換されていてもよい複素環基、または

(2) 置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基

を示す〔1〕記載の化合物またはその塩。

【0060】

〔3〕 Bが、

(1) 5ないし6員芳香族複素環、および

(2) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合したベンゼン環

10

20

30

40

50

から選ばれる環を示し、Bで示される当該環は置換されていてもよく、原子1つを挟んで隣接する2つの炭素原子を介して、式(I I)で表される基、および式(I I I)で表される基に結合する

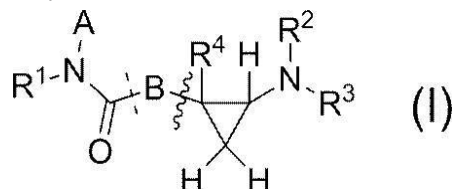
[1] または [2] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 6 1 】

[4] 式

【 0 0 6 2 】

【 化 1 8 】



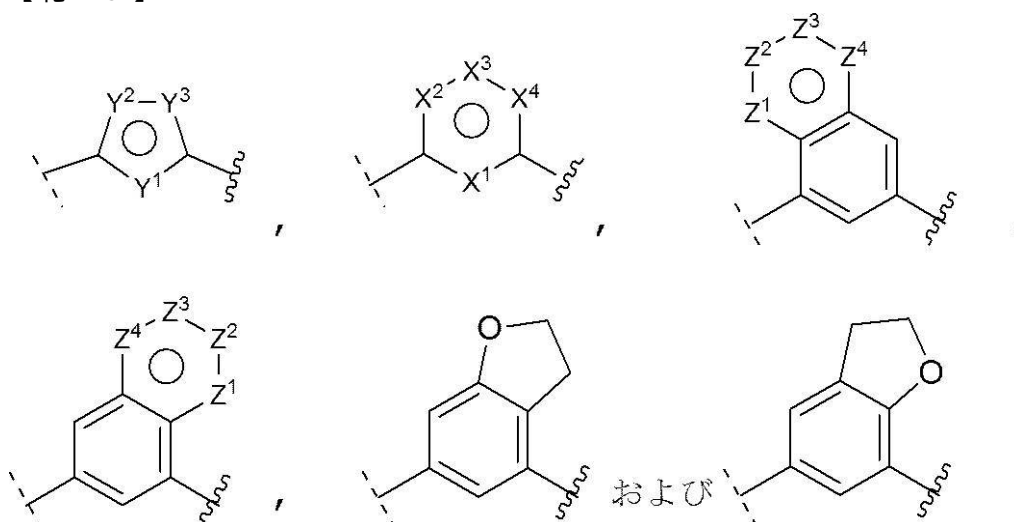
10

【 0 0 6 3 】

において、Bが、

【 0 0 6 4 】

【 化 1 9 】



20

【 0 0 6 5 】

[式中、

X¹、X²、X³ および X⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し；

X¹、X²、X³ および X⁴ のうち、少なくとも一つは窒素原子であり；

Y¹、Y² および Y³ は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

Y¹、Y² および Y³ のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり；

Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示す。]

40

から選ばれる環を示し、当該環は置換されていてもよい

[1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 6 6 】

[5] R¹、R² および R⁴ が、それぞれ独立して、

水素原子または置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基

を示す [1]、[2]、[3] または [4] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 6 7 】

[6] R³ が、

(1) 水素原子、

(2) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、

50

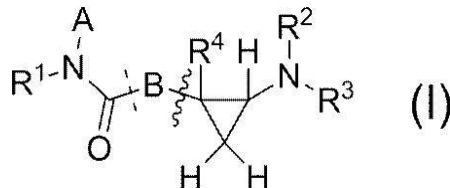
(3) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または
 (4) 置換されていてもよい複素環基
 を示す [1]、[2]、[3]、[4] または [5] 記載の化合物またはその塩。

【0068】

[7] 式

【0069】

【化20】



10

【0070】

において、Aが、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい

(i) 5 ないし 6 員芳香族複素環基もしくは

(ii) 4 ないし 6 員非芳香族複素環基、または

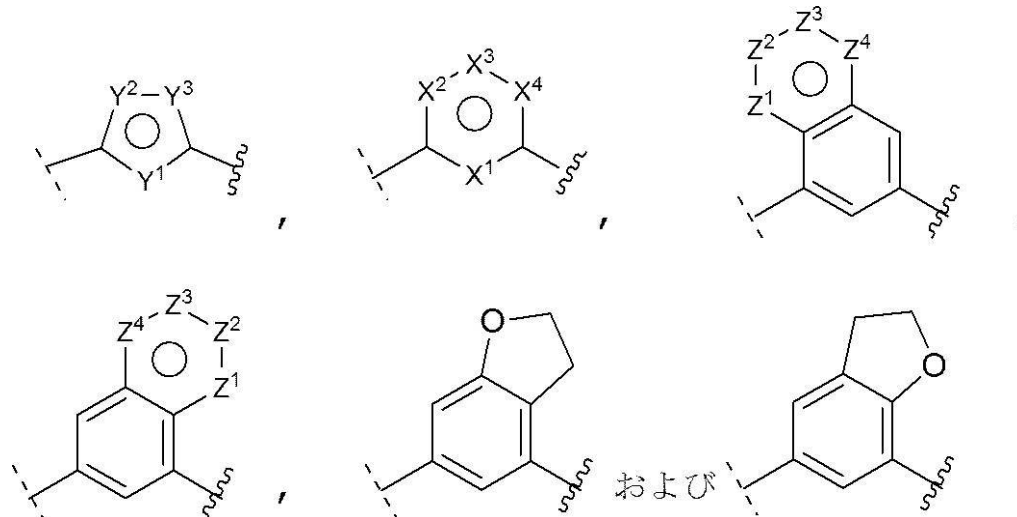
(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基
 を示し；

20

Bが、

【0071】

【化21】



30

【0072】

〔式中、

X¹、X²、X³ および X⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し；

40

X¹、X²、X³ および X⁴ のうち、少なくとも一つは窒素原子であり；

Y¹、Y² および Y³ は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

Y¹、Y² および Y³ のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり；

Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示す。〕

から選ばれる環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R¹ が、水素原子を示し；

R² が、水素原子を示し；

R³ が、

50

- (1) 水素原子、
 (2) (a) C_{3-10} シクロアルキル基、
 (b) カルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、
 (c) カルボキシ基、およびカルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基、および

(d) アミノ基で置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基
 から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

- (3) アミノ基、およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

- (4) (a) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基、

(c) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、および

(d) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基を示し；

R^4 が、水素原子を示す

[1] 記載の化合物またはその塩。

【0073】

[7A] A が、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい

(i) 5 ないし 6 員芳香族複素環基もしくは

(ii) 4 ないし 6 員非芳香族複素環基、または

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基
 を示し；

B が、

チオフェン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ナフタレンおよび 2,3-ジヒドロベンゾフランから選ばれる環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 が、水素原子を示し；

R^2 が、水素原子を示し；

R^3 が、

- (1) 水素原子、

- (2) (a) C_{3-10} シクロアルキル基、

(b) カルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) カルボキシ基、およびカルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基、および

(d) アミノ基で置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基
 から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

- (3) アミノ基、およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

- (4) (a) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基、

(c) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、および

(d) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基を示し；

R^4 が、水素原子

10

20

30

40

50

を示す [1] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 7 4 】

[8] A が、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい

ピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、ピリジル基もしくはオキサゾリル基、または

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基を示し；

B が、

チオフエン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ナフタレンおよび 2, 3 - ジヒドロベンゾフランから選ばれる環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 が、水素原子を示し；

R^2 が、水素原子を示し；

R^3 が、

(1) 水素原子、

(2) (a) C_{3-10} シクロアルキル基、

(b) カルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) カルボキシ基、およびカルボキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基またはピペリジニル基、および

(d) アミノ基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) アミノ基、およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

(4) (a) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基、

(c) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、および

(d) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基もしくはピペリジニル基を示し；

R^4 が、水素原子を示す

[1] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 7 5 】

[8 A] A が、

(1) ハロゲン原子（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、1または2個の C_{1-6} アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよい

ピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、ピリジル基もしくはオキサゾリル基、または

(2) ハロゲン原子（好ましくは、1または2個のハロゲン原子）でそれぞれ置換されていてもよいシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基を示し；

B が、

チオフエン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ナフタレンおよび 2, 3 - ジヒドロベンゾフランから選ばれる環を示し、当該環は C_{1-6} アルキル基（好ましくは、1個の C_{1-6} アルキル基）で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R¹ が、水素原子を示し；

R² が、水素原子を示し；

R³ が、

(1) 水素原子、

(2) (a) シクロプロピル基またはシクロブチル基、

(b) カルボキシ基（好ましくは、1個のカルボキシ基）で置換されていてもよいフェニル基、

(c) カルボキシ基、およびカルボキシ基（好ましくは、1個のカルボキシ基）で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる置換基（好ましくは、1個の置換基）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、1個のC₁₋₆アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基またはピペリジニル基、および

(d) アミノ基（1個のアミノ基）で置換されていてもよいオキサジアゾリル基から選ばれる置換基（好ましくは、1個の置換基）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) アミノ基、およびハロゲン原子から選ばれる置換基（好ましくは、1または2個の置換基）でそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル基もしくはシクロヘキシル基、または

(4) (a) ハロゲン原子（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) シクロプロピル基、

(c) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、および

(d) シクロプロピル-カルボニル基

から選ばれる置換基（好ましくは、1個の置換基）でそれぞれ置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基もしくはピペリジニル基を示し；

R⁴ が、水素原子を示す

[1] 記載の化合物またはその塩。

【0076】

[9] Aが、

(1) C₁₋₆アルキル基（好ましくは、1または2個のC₁₋₆アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子（好ましくは、1または2個のハロゲン原子）で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり；

Bが、

チオフェン環を示し、当該環はC₁₋₆アルキル基（好ましくは、1個のC₁₋₆アルキル基）で置換されていてもよく；

R¹ が、水素原子であり；

R² が、水素原子であり；

R³ が、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチル基またはテトラヒドロピラニル基であり；

R⁴ が、水素原子である

[1] 記載の化合物またはその塩。

【0077】

[9A] Aが、

C₁₋₆アルキル基（好ましくは、1個のC₁₋₆アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基であり；

Bが、

チオフェン環を示し、当該環はC₁₋₆アルキル基（好ましくは、1個のC₁₋₆アルキル基）で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R¹ が、水素原子であり；
 R² が、水素原子であり；
 R³ が、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基またはシクロブチル基であり；

R⁴ が、水素原子である

[1] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 7 8 】

[1 0] A が、

C₁ - 6 アルキル基（好ましくは、1 個の C₁ - 6 アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基またはテトラヒドロピラニル基であり；

10

B が、

チオフェン環を示し、当該環は C₁ - 6 アルキル基（好ましくは、1 個の C₁ - 6 アルキル基）で置換されていてもよく；

R¹ が、水素原子であり；

R² が、水素原子であり；

R³ が、シクロプロピルメチル基またはシクロブチル基であり；

R⁴ が、水素原子である

[1] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 7 9 】

[1 1] 5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミドまたはその塩。

20

【 0 0 8 0 】

[1 2] 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミドまたはその塩。

【 0 0 8 1 】

[1 3] 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミドまたはその塩。

【 0 0 8 2 】

[1 4] [1] ないし [1 3]、[7 A]、[8 A] および [9 A] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

30

【 0 0 8 3 】

[1 5] L S D 1 阻害薬である [1 4] 記載の医薬。

【 0 0 8 4 】

[1 5 A] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病（ハンチントン舞踏病）の予防または治療剤である [1 4] 記載の医薬。

【 0 0 8 5 】

[1 6] 統合失調症、発達障害、自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、てんかんまたは薬物依存の予防または治療剤である [1 4] 記載の医薬。

40

【 0 0 8 6 】

[1 7] 統合失調症、発達障害、自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、てんかんまたは薬物依存の予防または治療に使用するための、[1] ないし [1 3]、[7 A]、[8 A] および [9 A] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

【 0 0 8 7 】

[1 8] [1] ないし [1 3]、[7 A]、[8 A] および [9 A] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における L S D 1 の阻害方法。

50

【 0 0 8 8 】

[1 9] [1] ないし [1 3]、[7 A]、[8 A] および [9 A] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における統合失調症、発達障害、自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、てんかんまたは薬物依存の予防または治療方法。

【 0 0 8 9 】

[2 0] 統合失調症、発達障害、自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、てんかんまたは薬物依存の予防または治療剤を製造するための、[1] ないし [1 3]、[7 A]、[8 A] および [9 A] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩の使用。

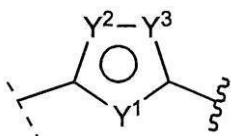
10

【 0 0 9 0 】

[7 B] B が、式

【 0 0 9 1 】

【 化 2 2 】



20

【 0 0 9 2 】

[式中、

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子である。]

で表される環であり、当該環は置換されていてもよい、[4] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 9 3 】

30

[8 B] B が、チオフェンおよびチアゾールから選ばれる環であり、当該環は置換されていてもよい、[1] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 9 4 】

[9 B] R^2 が水素原子であり、 R^3 がシクロプロピルメチル基である [1]、[7 B] または [8 B] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 9 5 】

[1 0 B] R^2 が水素原子であり、 R^3 がシクロブチル基である [1]、[7 B] または [8 B] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 9 6 】

[1 1 B] R^2 が水素原子であり、 R^3 がテトラヒドロピラニル基である [1]、[7 B] または [8 B] 記載の化合物またはその塩。

40

【 0 0 9 7 】

[1 2 B] R^2 が水素原子であり、 R^3 がテトラヒドロピラニルメチル基である [1]、[7 B] または [8 B] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 9 8 】

[1 3 B] R^2 が水素原子であり、 R^3 が置換されていてもよいピペリジニル基（好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいピペリジニル基）である [1]、[7 B] または [8 B] 記載の化合物またはその塩。

【 0 0 9 9 】

50

[1 4 B] R^1 が、水素原子である [1] および [7 B] ないし [1 3 B] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

【 0 1 0 0 】

[1 5 B] A が、

(1) ハロゲン原子 (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、1 個の C_{1-6} アルキル基) でそれぞれ置換されていてもよいピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、1 または 2 個のハロゲン原子) でそれぞれ置換されていてもよいシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基

である [1] および [7 B] ないし [1 4 B] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

【 0 1 0 1 】

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙

10

20

30

40

50

げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、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、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 - アントリル、2 - アントリル、9 - アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0102】

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

10

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4 - トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

20

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4 - トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル - カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2 - メチルプロパノイル、ペンタノイル、3 - メチルブタノイル、2 - メチルブタノイル、2, 2 - ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

30

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基」としては、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、*sec*-ブトシカルボニル、*tert*-ブトシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

40

。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール - カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1 - ナフトイル、2 - ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モル

50

ホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0103】

本明細書中、「モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N - エチル - N - メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec - ブチルスルホニル、tert - ブチルスルホニルが挙げられる。

10

本明細書中、「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基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4 - トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1 - ナフチルスルホニル、2 - ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0104】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

20

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む) としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0105】

30

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群 A から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群 A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキシ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C_{6-14} アリール - カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1 - ナフトイルオキシ、2 - ナフトイルオキシ)、
- (13) C_{1-6} アルコキシ - カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

40

50

- (14) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C_{6-14} アリール - カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) 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オキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、
- (26) C_{6-14} アリール - カルボニル基、
- (27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、
- (30) C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1 - ナフチルオキシカルボニル、2 - ナフチルオキシカルボニル)、
- (31) C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリール - カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) 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基、
- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1 - ナフチルスルフィニル、2 - ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノ)、
- (46) モノ - またはジ - C_{6-14} アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、
- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、

10

20

30

40

50

- (49) ホルミルアミノ基、
 (50) C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
 (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル - カルボニル) アミノ基 (例、N - アセチル - N - メチルアミノ)、
 (52) C_{6-14} アリール - カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
 (53) C_{1-6} アルコキシ - カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノ)、
 (54) C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
 (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
 (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
 (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (58) C_{2-6} アルケニル基、
 (59) C_{2-6} アルキニル基、
 (60) C_{3-10} シクロアルキル基、
 (61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
 (62) C_{6-14} アリール基。

10

20

【0106】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

30

【0107】

本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；

40

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2,3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H - インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 - カルボリニル

50

、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環基が挙げられる。

【0108】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3 ないし 14 員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフ
ラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、
テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、
ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロ
ピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモル
ホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾ
カニルなどの 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、
ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2, 3 -
b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H - キノリジニル、
インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2, 3 - c〕ピリジニル、テ
トラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリ
ジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロ
フタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロ
シンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ - - カルボリニル、テトラヒ
ドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタ
ヒドロイソキノリルなどの 9 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）非芳
香族複素環基が挙げられる。

【0109】

本明細書中、「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、
7 - アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少
なくとも 1 個の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群
A から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個であ
る。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0110】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカル
バモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} ア
ルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアル
ケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5 ないし 14 員芳香族複素
環基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」をそれ
ぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル
基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素 - スルホニル基、複素環 - スルホニル基、炭化
水素 - スルフィニル基、複素環 - スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素 - スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環

10

20

30

40

50

- スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素 - スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環 - スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル - カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニル - カルボニル基（例、2 - シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{2-6} アルケニル - カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N - エチル - N - メチルチオカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{2-6} アルケニル - チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

【0111】

本明細書中、「置換されていてよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{6-14} アリール - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノ - またはジ - （ハロゲン化されていてよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ - またはジ - C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノ - またはジ - C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノ - またはジ - （ハロゲン化されていてよい C_{1-6} アルキル） - カ

10

20

30

40

50

ルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノ - またはジ - 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノ - またはジ - 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノ - またはジ - C_{1-6} アルコキシ - カルボニルアミノ基（例、tert - ブトキシカルボニルアミノ）、5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキル - カルボニル）アミノ基（例、N - アセチル - N - メチルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{6-14} アリール - カルボニル）アミノ基（例、N - ベンゾイル - N - メチルアミノ）が挙げられる。

【0112】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{6-14} アリール - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基およびモノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{2-6} アルケニル - カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルボニル - カルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

【0113】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{6-14} アリール - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基およびモノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N - エチル - N - メチルチオカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{2-6} アルケニル - チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ - またはジ - C_{3-10} シクロ

10

20

30

40

50

アルキル - チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

【0114】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{6-14} アリール - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基およびモノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基 (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N - エチル - N - メチルスルファモイル)、モノ - またはジ - C_{2-6} アルケニル - スルファモイル基 (例、ジアリルスルファモイル)、モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - スルファモイル基 (例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル基 (例、フェニルスルファモイル)、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - スルファモイル基 (例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルボニル - スルファモイル基 (例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルボニル - スルファモイル基 (例、ベンゾイルスルファモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環スルファモイル基 (例、ピリジルスルファモイル) が挙げられる。

【0115】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{6-14} アリール - カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基 (例、アリルオキシ、2 - ブテニルオキシ、2 - ペンテニルオキシ、3 - ヘキセニルオキシ)、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基 (例、シクロヘキシルオキシ)、 C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、 C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ)、 C_{6-14} アリール - カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキル - カルボニルオキシ基 (例、

10

20

30

40

50

ベンジルカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ピペリジニルカルボニルオキシ)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基(例、tert-ブトキシカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基(例、ベンジルカルバモイルオキシ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ)、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ)が挙げられる。

【0116】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(-SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

【0117】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

【0118】

本明細書中、「5ないし6員芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし6員芳香族複素環が挙げられる。該「5ないし6員芳香族複素環」の好適な例としては、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール、トリアジンなどの5ないし6員芳香族複素環が挙げられる。

【0119】

Aは、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

【0120】

Aは、好ましくは、

(1) 置換されていてもよい複素環基、または

(2) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である。

【0121】

10

20

30

40

50

Aは、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、1または2個の C_{1-6} アルキル基）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する(i) 5ないし6員芳香族複素環基または(ii) 4ないし6員非芳香族複素環基）（例、ピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、オキサゾリル基）、または

(2) ハロゲン原子（好ましくは、1または2個のハロゲン原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基）である。

【0122】

Aは、更に好ましくは、

(1) ハロゲン原子（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、1個の C_{1-6} アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよいピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子（好ましくは、1または2個のハロゲン原子）でそれぞれ置換されていてもよいシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基である。

【0123】

Aは、特に好ましくは、

(1) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、1個の C_{1-6} アルキル基）でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子（好ましくは、1または2個のハロゲン原子）でそれぞれ置換されていてもよいシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基である。

【0124】

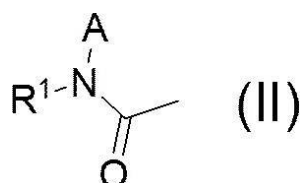
Bは、

(1) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環、および

(2) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合したベンゼン環から選ばれる環を示し、Bで示される当該環は置換されていてもよく、原子1つを挟んで隣接する2つの炭素原子を介して、式

【0125】

【化23】



【0126】

で表される基、および式

【0127】

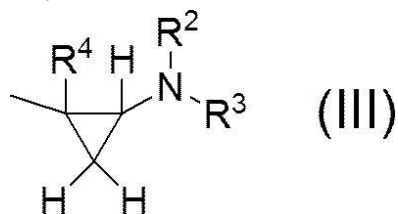
10

20

30

40

【化 2 4】



【0 1 2 8】

で表される基に結合する。

「置換されていてもよい5ないし6員環」としては、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基を有していてもよい5ないし6員環が挙げられる。

10

【0 1 2 9】

「置換されていてもよい5ないし6員環」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0 1 3 0】

B が有していてもよい置換基としては、前記した置換基群 A から選ばれる置換基が挙げられる。

【0 1 3 1】

B が有していてもよい置換基の数は、例えば、1ないし3個、好ましくは1または2個、より好ましくは1個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

20

【0 1 3 2】

B は、好ましくは、

(1) 5ないし6員芳香族複素環、および

(2) 置換されていてもよい5ないし6員環が縮合したベンゼン環から選ばれる環を示し、B で示される当該環は置換されていてもよく、原子1つを挟んで隣接する2つの炭素原子を介して、式 (I I) で表される基、および式 (I I I) で表される基に結合する。

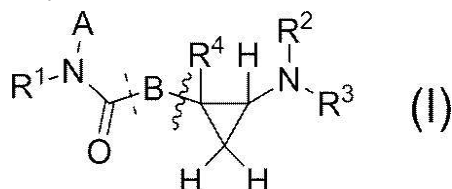
【0 1 3 3】

式

30

【0 1 3 4】

【化 2 5】



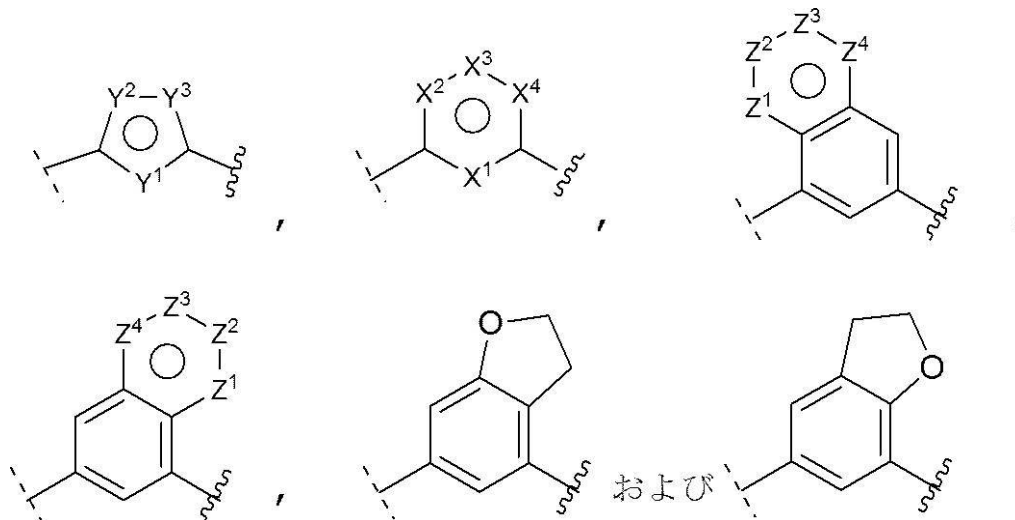
【0 1 3 5】

において、B は、より好ましくは、

【0 1 3 6】

40

【化 2 6】



10

【 0 1 3 7】

〔式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち、少なくとも一つは窒素原子であり；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

20

Y^1 、 Y^2 および Y^3 のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示す。〕

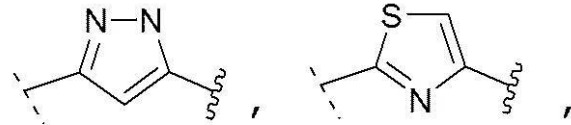
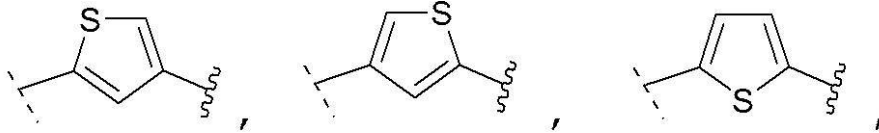
から選ばれる環を示し、当該環は置換されていてもよい。

【 0 1 3 8】

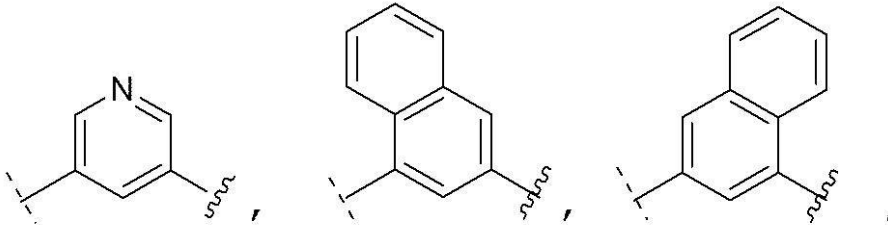
B の好適な例としては、

【 0 1 3 9】

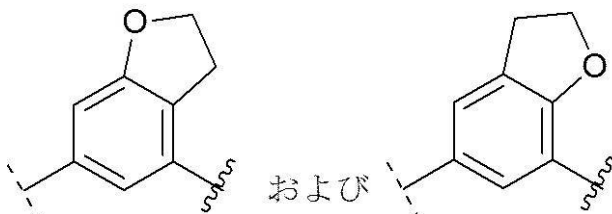
【化 2 7】



10



20



【 0 1 4 0】

から選ばれる環が挙げられ、当該環は 1 または 2 個（好ましくは 1 個）の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい。

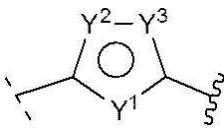
【 0 1 4 1】

B は、更に好ましくは、式

30

【 0 1 4 2】

【化 2 8】



【 0 1 4 3】

〔式中、

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し；

40

Y^1 、 Y^2 および Y^3 のうち、少なくとも一つは窒素原子、酸素原子または硫黄原子である。〕

で表される環であり、当該環は置換されていてもよい。

【 0 1 4 4】

B は、特に好ましくは、チオフェンおよびチアゾールから選ばれる環であり、当該環は置換されていてもよい。

【 0 1 4 5】

B の別の好ましい態様は、1 または 2 個（好ましくは 1 個）の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいチオフェンまたはチアゾールである。

【 0 1 4 6】

50

Bの別の好ましい態様は、1個のC₁ - 6アルキル基で置換されていてもよいチオフェンである。

【0147】

Bの別の好ましい態様は、

【0148】

【化29】



10

【0149】

(式中、R⁷は、水素原子またはC₁ - 6アルキル基を示す。)

である。

【0150】

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

【0151】

R¹は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基であり、より好ましくは、水素原子またはC₁ - 6アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

20

【0152】

AおよびR¹は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状基を形成してもよい。

【0153】

AおよびR¹が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有してもよい4ないし10員複素環基などが挙げられる。該「4ないし10員複素環基」としては、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリン - 1 - イル、ピラゾリン - 1 - イル、イミダゾリン - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジン - 2 - イル、イソオキサゾリジン - 2 - イル、チアゾリン - 3 - イル、オキサゾリン - 3 - イル、イソチアゾリン - 2 - イル、イソオキサゾリン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、アゼパン - 1 - イル、ジアゼパン - 1 - イル、1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル、1, 4 - チアゼパン - 4 - イル、5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イルなどが挙げられる。

30

AおよびR¹が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。

40

AおよびR¹が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0154】

AおよびR¹が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」の好ましい例としては、ヒドロキシ基およびシアノ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有してもよい4ないし10員複素環基(例、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジ

50

ン - 6 - イル) が挙げられる。

【0155】

- N(R¹)(A)の部分について、
R¹は、好ましくは水素原子である。

Aは、好ましくは

- (1) ハロゲン原子(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子)で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基(好ましくは、1個のC₁ - 6アルキル基)でそれぞれ置換されていてもよいピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または
- (2) ハロゲン原子(好ましくは、1または2個のハロゲン原子)でそれぞれ置換されていてもよいシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基である。

10

【0156】

R²は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基であり、より好ましくは、水素原子またはC₁ - 6アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

【0157】

R³は、好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、
- (3) 置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル基、または
- (4) 置換されていてもよい複素環基である。

20

【0158】

R³は、より好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) 1個のC₃ - 10シクロアルキル基で置換されたC₁ - 6アルキル基(例、シクロプロピルメチル基)、
- (3) 1個の4ないし6員非芳香族複素環基(好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する4ないし6員非芳香族複素環基)で置換されたC₁ - 6アルキル基(例、テトラヒドロピラニルメチル基)、
- (4) 1個のアミノ基で置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル基(例、シクロブチル基、シクロヘキシル基)、または
- (5) (a) ハロゲン原子(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子)で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、および

30

(b) C₃ - 10シクロアルキル基(例、シクロプロピル基)

から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員非芳香族複素環基(好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する4ないし6員非芳香族複素環基)(例、テトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基)である。

【0159】

R³は、更に好ましくは、水素原子、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、シクロブチル基またはテトラヒドロピラニル基である。

40

【0160】

R³は、特に好ましくは、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、シクロブチル基またはテトラヒドロピラニル基である。

【0161】

R²およびR³は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状基を形成してもよい。

【0162】

R²およびR³が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されて

50

いてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有してもよい4ないし10員複素環基などが挙げられる。該「4ないし10員複素環基」としては、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、ピラゾリン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、チアゾリジン-3-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリン-3-イル、オキサゾリン-3-イル、イソチアゾリン-2-イル、イソオキサゾリン-2-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、ジアゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、1,4-チアゼパン-4-イル、5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イルなどが挙げられる。

10

R^2 および R^3 が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。

R^2 および R^3 が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0163】

R^2 および R^3 が、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい環状基」の好ましい例としては、1ないし3個のオキシ基で置換されていてもよい、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有してもよい4ないし10員複素環基（例、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル）が挙げられる。

20

【0164】

R^2 と R^3 の好ましい組み合わせは、
水素原子とシクロプロピルメチル基、
水素原子とシクロブチル基、
水素原子とテトラヒドロピラニル基、
水素原子とテトラヒドロピラニルメチル基、または
水素原子と置換されていてもよいピペリジニル基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい1個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいピペリジニル基）である。

30

【0165】

R^4 は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

【0166】

式(I)において、式(R^1)(A)N-CO-B-で表される置換基と式-N(R^2)(R^3)で表される置換基のシクロプロパン環上の相対配置は、cisまたはtransであり、好ましくはtransである。

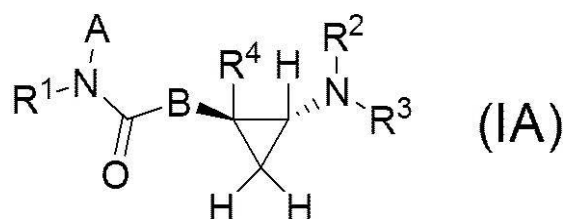
40

【0167】

好ましい相対配置を有する式(I)の化合物は、以下の式(IA)で表される。

【0168】

【化 3 0】
相対配置



【 0 1 6 9 】

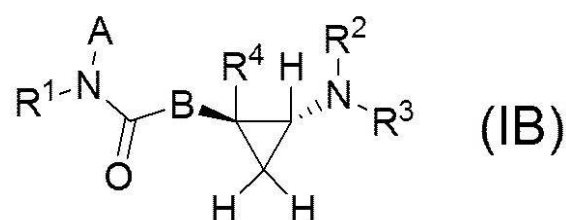
10

[式中、A、B、R¹、R²、R³ および R⁴ は、前記で定義したとおりである。]

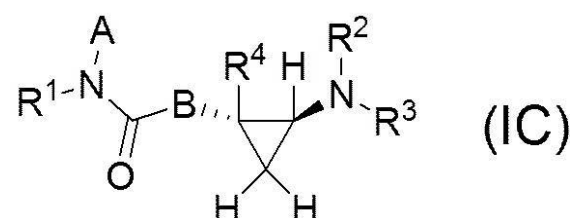
化合物 (I) は、下記の式 (I B) または (I C) で表される絶対配置を有する化合物、およびそれらの任意の割合の混合物を包含する。

【 0 1 7 0 】

【化 3 1】
絶対配置



20



30

【 0 1 7 1 】

[式中、A、B、R¹、R²、R³ および R⁴ は、前記で定義したとおりである。]

【 0 1 7 2 】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

B が、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ナフタレンおよび 2, 3 - ジヒドロベンゾフランから選ばれる環を示し、当該環は C₁ - 6 アルキル基 (好ましくは、1 個の C₁ - 6 アルキル基) で置換されていてもよく ;

A が、

(1) ハロゲン原子 (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子) で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (好ましくは、1 または 2 個の C₁ - 6 アルキル基) で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子をそれぞれ含有する (i) 5 ないし 6 員芳香族複素環基または (ii) 4 ないし 6 員非芳香族複素環基) (例、ピペリジニル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、オキサゾリル基)、または

40

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、1 または 2 個のハロゲン原子) で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基) であり ;

50

R¹ が、水素原子であり；

R² が、水素原子であり；

R³ が、

(1) 水素原子、

(2) 1 個の C₃₋₁₀ シクロアルキル基で置換された C₁₋₆ アルキル基 (例、シクロプロピルメチル基)、

(3) 1 個の 4 ないし 6 員非芳香族複素環基 (好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 6 員非芳香族複素環基) で置換された C₁₋₆ アルキル基 (例、テトラヒドロピラニルメチル基)、

(4) 1 個のアミノ基で置換されていてもよい C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (例、シクロブチル基、シクロヘキシル基)、または

(5) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、および

(b) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル基)

から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員非芳香族複素環基 (好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 6 員非芳香族複素環基) (例、テトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基) であり；

R⁴ が、水素原子である、化合物 (I)。

【0173】

[化合物 B]

B が、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ナフタレンおよび 2, 3 - ジヒドロベンゾフランから選ばれる環を示し、当該環は C₁₋₆ アルキル基 (好ましくは、1 個の C₁₋₆ アルキル基) で置換されていてもよく；

A が、

(1) C₁₋₆ アルキル基 (好ましくは、1 個の C₁₋₆ アルキル基) でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、1 または 2 個のハロゲン原子) でそれぞれ置換されていてもよいシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基であり；

R¹ が、水素原子であり；

R² が、水素原子であり；

R³ が、水素原子、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、シクロブチル基またはテトラヒドロピラニル基であり；

R⁴ が、水素原子である、化合物 (I)。

【0174】

[化合物 C]

B が、チオフェンおよびチアゾールから選ばれる環を示し、当該環は C₁₋₆ アルキル基 (好ましくは、1 個の C₁₋₆ アルキル基) で置換されていてもよく；

A が、

(1) C₁₋₆ アルキル基 (好ましくは、1 個の C₁₋₆ アルキル基) でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはテトラヒドロピラニル基、または

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、1 または 2 個のハロゲン原子) でそれぞれ置換されていてもよいシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基であり；

R¹ が、水素原子であり；

R² が、水素原子であり；

R³ が、シクロプロピルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、シクロブチル基またはテトラヒドロピラニル基であり；

R⁴ が、水素原子である、化合物 (I)。

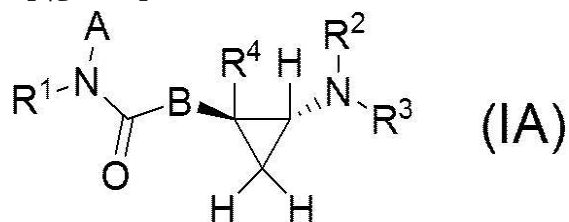
【0175】

[化合物D]

式 (IA)

【0176】

【化32】



10

【0177】

〔式中、A、B、R¹、R²、R³およびR⁴は、化合物Aで定義したとおりであり、立体配置は相対配置を表す。〕で表される化合物またはその塩。

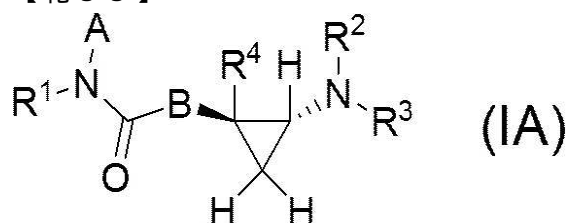
【0178】

[化合物E]

式 (IA)

【0179】

【化33】



20

【0180】

〔式中、A、B、R¹、R²、R³およびR⁴は、化合物Bで定義したとおりであり、立体配置は相対配置を表す。〕で表される化合物またはその塩。

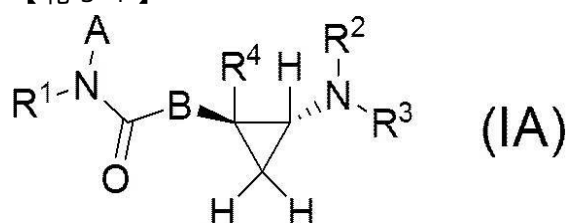
【0181】

[化合物F]

式 (IA)

【0182】

【化34】



30

【0183】

〔式中、A、B、R¹、R²、R³およびR⁴は、化合物Cで定義したとおりであり、立体配置は相対配置を表す。〕で表される化合物またはその塩。

【0184】

化合物 (I) における塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩が挙げられる。

40

50

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N - ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

10

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物(Ⅰ)の塩は、好ましくは無機酸(好ましくは、塩酸)または有機酸(好ましくは、トリフルオロ酢酸)との塩である。

【0185】

化合物(Ⅰ)はプロドラッグとして用いてもよい。化合物(Ⅰ)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(Ⅰ)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物である。化合物(Ⅰ)のプロドラッグとしては、化合物(Ⅰ)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、化合物(Ⅰ)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert - ブチル化された化合物)；化合物(Ⅰ)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、化合物(Ⅰ)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物)；化合物(Ⅰ)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(Ⅰ)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(Ⅰ)から製造することができる。

20

30

【0186】

また、化合物(Ⅰ)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(Ⅰ)に変化するものであってもよい。

また、化合物(Ⅰ)は、同位元素(例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F)等で標識されていてもよい。

40

同位元素で標識または置換された化合物(Ⅰ)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography, PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

また、化合物(Ⅰ)は、無水和物であっても、水和物であってもよく、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよい。さらに、化合物(Ⅰ)は、重水素変換体であってもよい。

化合物(Ⅰ)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(Ⅰ)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

また、化合物(Ⅰ)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。

50

ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性および安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（Ⅰ）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体、幾何異性体等の異性体を含有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（Ⅰ）に包含される。

【 0 1 8 7 】

化合物（Ⅰ）およびそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性）が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物（本明細書中、「本発明の医薬」と称することがある）とした後に、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

10

【 0 1 8 8 】

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

20

【 0 1 8 9 】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D - マンニトール、D - ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

【 0 1 9 0 】

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

【 0 1 9 1 】

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D - マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

30

【 0 1 9 2 】

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

【 0 1 9 3 】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

40

【 0 1 9 4 】

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D - マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

【 0 1 9 5 】

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリ

50

ウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

【0196】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D - マンニトール、D - ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

【0197】

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

10

【0198】

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

【0199】

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

【0200】

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩が挙げられる。

【0201】

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β - カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

20

【0202】

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

【0203】

本発明の医薬の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

30

【0204】

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

【0205】

本発明の医薬は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

【0206】

なお、本発明の医薬中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

40

【0207】

本発明化合物は、優れたLSD1阻害作用を有し、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対し、各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。また、本発明化合物は、モノアミンオキシダーゼA(MAO-A)およびモノアミンオキシダーゼB(MAO-B)阻害活性が低く、LSD1選択性が高いため、副作用が少ない。

【0208】

また、本発明化合物は、脳内に移行後、LSD1阻害由来のヒストンH3K4メチル化低下抑制

50

ならびにGad1 mRNA発現低下抑制を行うことが期待でき、この結果、神経活性化、神経可塑性の増強、神経新生促進、BDNF産生促進といった優れた作用を示すことに基づく医薬としても有用である。

また、本発明化合物は、脳内に移行後、LSD1阻害由来のヒストンH3K9メチル化低下を抑制でき、この結果、H3K9のメチル化の減少を伴う一部の疾患に対する治療に有効である。

【0209】

本発明化合物は、癌の予防または治療剤として用いることができる。癌としては、例えば乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病が挙げられる。なかでも、好ましくは、前立腺癌、白血病、悪性リンパ腫に用いることができる。

【0210】

また、LSD1の基質であるH3K4me2のレベルと記憶改善には相関があることが知られており(Nature 2007, Vol.447, 175頁)、優れたLSD1阻害作用を有する本発明化合物は、神経変性疾患の予防または治療剤として用いることもできる。

【0211】

本発明化合物は、貧血の治療剤として用いることができる。貧血としては鎌状赤血球症、ベータサラセミアが挙げられる。

【0212】

本発明化合物は、中枢疾患の予防または治療剤として用いることができる。例えば、

(1)精神疾患[例、うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害(季節性情動障害など)、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、タウレット症候群、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症(例：陽性症状、陰性症状、認知機能障害)、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害(ADHD)、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病]、

(2)神経変性疾患[例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン病(ハンチントン舞蹈病)、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン・ピック症候群、大脳皮質基底核変成症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レヴィー小体認知症、HIV性認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症(ALS)、運動神経原性疾患(MND)、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、多発性硬化症、脊髄小脳変性症(例：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)]、

(3)発達障害、特に知的障害を有する疾患(例：自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症)、

(4)加齢に伴う認知・記憶障害[例、加齢性記憶障害、老人性認知症]、

(5)睡眠障害[例、内在因性睡眠障害(例、精神生理性不眠など)、外在因性睡眠障害、概日リズム障害(例、時間帯域変化症候群(時差ボケ)、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒など)、睡眠時随伴症、内科又は精神科障害(例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症)に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群]、

(6)麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

(7)てんかん(例、ドラベ症候群)、外傷性脳損傷、脳卒中、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、

10

20

30

40

50

アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物依存、薬物中毒、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、難聴、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、HIV感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス等の疾患の予防・治療剤として有用である。

10

【0213】

本発明の化合物は、特に、統合失調症、発達障害、特に知的障害を有する疾患(例：自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性X症候群、Kleefstra症候群、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、結節性硬化症)、神経変性疾患(例：アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症(例：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)およびハンチントン病(ハンチントン舞踏病))、てんかん(例：ドラベ症候群)または薬物依存の疾患の予防・治療剤として有用である。

【0214】

本発明の化合物は、優れたLSD1阻害活性および作用を有するので、上記疾患に対して優れた治療効果が期待できる。

20

【0215】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の癌患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.1~50mg/kg体重、さらに好ましくは0.5~20mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

【0216】

本発明化合物は、化学療法剤、免疫療法剤、細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせる用いることができる。

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

30

(1) 本発明の化合物又は併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 患者の症状(軽症、重症など)に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

40

【0217】

以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物又はその医薬組成物と併用薬物又はその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の

50

化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の投与の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物;併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。

10

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1~99.99重量%、好ましくは約10~90重量%程度である。

20

また、本発明の化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【0218】

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロス

ピジウム、フォテムスチン、ブレドニムスチン、ブミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン)、代謝拮抗剤(例、メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタピン、シタラピン、シタラピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤(例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフル、カペシタピン)、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン)、抗癌性抗生物質(例、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン)、植物由来抗癌剤(例、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビン

プラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンデシン、テニポシド、バクリタキセル、ドセタキセル、ビノレリピン)が挙げられる。

30

40

【0219】

免疫療法剤としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン

50

、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体が挙げられる。

【0220】

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、例えば、抗VEGF抗体（例、Bevacizumab）、抗HER2抗体（例、Trastuzumab、Pertuzumab）、抗EGFR抗体（例、Cetuximab、Panitumumab、Matuzumab、Nimotuzumab）、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、Imatinib mesylate、Erlotinib、Gefitinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Lapatinib、Vatalanib、4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]キナゾリン（AZD-2171）、Lestauritinib、Pazopanib、Canertinib、Tandutinib、3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-[4-(1-ピロリジニル)ブチル]ウレイド]イソチアゾール-4-カルボキサミド（CP-547632）、Axitinib、N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド（AMG-706）、Nilotinib、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（AEE-788）、Vandetanib、Temsitrolimus、Everolimus、Enzastaurin、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド（VX-680）、リン酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチル エステル（AZD-1152）、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸（MLN-8054）、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシン ナトリウム塩（ON-1910Na）、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド（BI-2536）、5-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸 2-ヒドロキシエチルエステル（AZD-6244）、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロボキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド（PD-0325901）、エベロリムス（RAD001）が挙げられる。

【0221】

中枢疾患の併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。
 ベンゾジアゼピン（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼパ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等）、L-型カルシウムチャネル阻害薬（プレガバリン等）、三環性又は四環性抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬、（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等）、5-HT₃拮抗薬（シアメマジン等）、心臓選択的ではない 阻害薬（塩酸プロプラノロール、塩酸オキシブレノロール等）、ヒスタミンH₁拮抗薬（塩酸ヒドロキシジン等）、統合失調症治療薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスベリドン、アリピプラゾール等）、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬（メプロバメート等）、タキキニン拮抗薬（MK-869、サレデュタント等）、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、3アドレナリン拮抗薬（塩酸アミベグロン等）、GAT-1阻害薬（塩酸チアガピン等）、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害

薬、NMDA グリシン部位作動薬、NMDA 拮抗薬（メマンチン等）、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン（T3、T4）、TSH、TRH（ヒルトニン、セレジスト）、MAO阻害薬（硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等）、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、COMT阻害薬（エンタカボン等）、双極性障害治療薬（炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等）、カンナビノイドCB1拮抗薬（リモナバント等）、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬（塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等）、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、不眠症治療薬（エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等）、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬（f等）、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー病治療薬（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン等）、パーキンソン病治療薬、ハンチントン病（ハンチントン舞蹈病）の治療薬、ALS治療薬（リルゾール等、神経栄養因子等）、抗てんかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸、クロナゼパム、トピラマート、ガバペンチン、フェノバルビタール エトスクシミド等）、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬（スタチンシリーズ（プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブレート（クロフィブレート等）、スクワレン合成阻害薬）、異常行動治療薬又は痴呆症による放浪癖の抑制薬（鎮静薬、抗不安薬等）、アポトーシス阻害薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リウマチ治療薬（DMARD）、抗癌剤、副甲状腺治療薬（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、性ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPカイナーゼ阻害薬等）、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬など。

10

20

30

【0222】

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。

本発明化合物は、非薬剤療法と併用することもできる。ここで、非薬剤療法の具体例としては、（1）手術；（2）アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法；（3）遺伝子療法；（4）温熱療法；（5）凍結療法；（6）レーザー焼灼法；（7）放射線療法；（8）免疫療法が挙げられる。

40

【0223】

[製造法]

本発明化合物の製造法について以下に説明する。以下の製造方法における各工程及び実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って当業者であれば化合物（I）を製造することができる。

【0224】

以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0225】

50

各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0226】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および/または精製することができる。

【0227】

各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

10

【0228】

各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～72時間、好ましくは10分～8時間である。

【0229】

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78～300、好ましくは-78～150である。

【0230】

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

20

【0231】

各工程の反応において、例えば、Biotage社製InitiatorなどのMicrowave合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300、好ましくは50～250である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

【0232】

各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

30

【0233】

各工程の反応において、特に記載が無い場合、反応は、無溶媒、あるいは原料を適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

40

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

50

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；
水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0234】

各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化リチウムなど；

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

【0235】

各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

【0236】

各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機合成 改定第2版（L. F. Fieser, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（VCH Publishers Inc.）1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

【0237】

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；t-ブチルカルボネ

10

20

30

40

50

ートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；環状 1, 3 - ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；環状 1, 3 - ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；O - メチルオキシムなどのオキシム型保護基；N, N - ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；N, N - ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

10

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメート、tert - ブチルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N - トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基；メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N - メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

20

【0238】

各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL - H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸などが挙げられる。炭素 - 炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム - カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

30

【0239】

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m - クロロ過安息香酸（MCPBA）、過酸化水素、t - ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを有する試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、二クロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを有する試薬；N - ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

40

【0240】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などのアゾ化合物；4, 4' - アゾビス - 4 - シアノペンタン酸（ACPA）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリス（トリメチルシリル）シラン、1, 1, 2, 2 - テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

【0241】

50

各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

【0242】

各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、tert-ブチルジエチルホスホノアセタートなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどの塩基；塩化リチウムやよう化ナトリウムなどが挙げられる。

【0243】

各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と、酸クロリドあるいはアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）が挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

【0244】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、塩基性塩類、有機塩基類など）が用いられる。

【0245】

各工程において、求核剤による求核付加反応、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

【0246】

各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムプロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムプロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

【0247】

各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

【0248】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

【0249】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

【0250】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸、水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリンボラン錯体等が挙げられる。基質がアミン化合物の場合

10

20

30

40

50

は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。トリメチル オルトホルマートなどの添加剤を反応に加えてもよい。

【0251】

各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

【0252】

各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；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 ヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAPI）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

【0253】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、塩基性塩類などが挙げられる。

【0254】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化二リンが用いられるが、五硫化二リンの他に、2,4-ビス（4-メトキシフェニル-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（Lawesson試薬）などの1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

【0255】

各工程において、Wohl-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-プロモコハク酸イミド（NBS）、N-クロロコハク酸イミド（NCS）、臭素、塩化スルフルルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

【0256】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

【0257】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

10

【0258】

各工程において、スルホニル化反応を行う場合、使用されるスルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

【0259】

各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

20

【0260】

各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

【0261】

各工程において、Corey-Chaykovskyシクロプロパン化反応を行う場合、使用される試薬としては、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム、カリウムtert-ブトキシド、および水素化ナトリウムなどが挙げられる。

【0262】

各工程において、一酸化炭素挿入反応と続くアルコールによる求核置換反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)などのパラジウム化合物；ホスフィンリガンドとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)等が挙げられる。

30

アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

本反応は、必要に応じて、ホスフィンリガンドを用い、通常、常圧から10気圧程度の一酸化炭素雰囲気下、不活性溶媒中で行われる。

【0263】

各工程において、Curtius転位反応を行う場合、使用される試薬としては、ジフ

50

エニルホスホリルアジドおよび *tert*-ブチルアルコール等が挙げられる。また、クロロギ酸エチル、塩基、アジ化ナトリウム、*tert*-ブチルアルコール等を試薬として用いることもできる。

各工程において、ジアステレオマー塩分割法を行う場合、使用される光学活性な有機塩基類として、例えば((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-イソプロピル-1,4*a*-ジメチル-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-オクタヒドロフェナントレン-1-イル)メタンアミン、(*R*)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールなどが挙げられる。

また、各工程で得られた化合物はキラルカラムクロマトグラフィー、光学分晶、ジアステレオマー誘導化等の公知の手段により光学分割して用いてもよい。

【0264】

略図中の R^5 および R^6 はメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基を表し、その他の各記号は前記と同意義を示す。化合物(Ia)ないし化合物(Ik)、化合物(Iaa)および化合物(Iga)は前述の化合物(I)に含まれ、それぞれ化合物(I)において、 $R^3 = H$ の化合物群を示す。チオフェン環、ピラゾール環、ナフタレン環、ジヒドロベンゾフラン環、ピリジン環、チアゾール環は、それぞれ環上に置換基を有していてもよい。

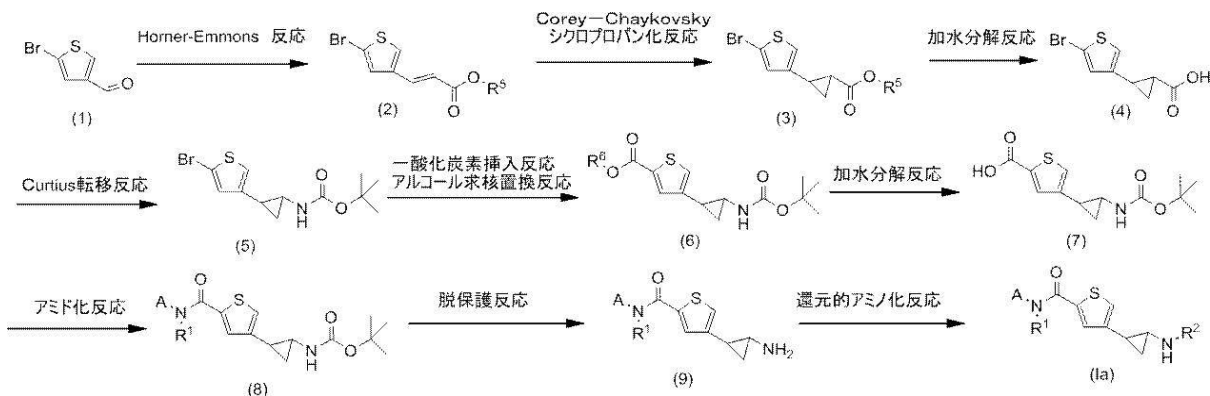
【0265】

<反応式1>

化合物(Ia)は化合物(1)より以下の方法で製造することができる。

【0266】

【化35】



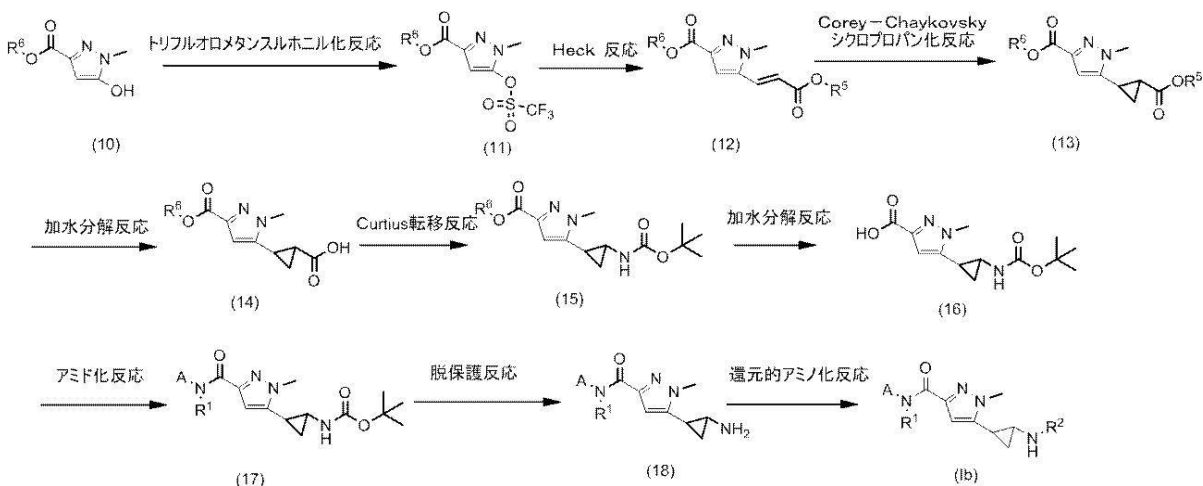
【0267】

<反応式2>

化合物(Ib)は化合物(10)より以下の方法で製造することができる。

【0268】

【化36】



【0269】

化合物(11)は、化合物(10)とN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)、塩基を反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等が挙げられる。

化合物(12)は、化合物(11)とアクリル酸エステル類を反応させることにより製造することができる。本反応は、塩基およびパラジウム触媒を用いて行われ、必要に応じて、ホスフィンリガンドを用いてもよい。使用されるアクリル酸エステルとしては、tert-ブチルアクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレート等が挙げられる。使用されるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)、トリ(o-トリル)ホスフィン等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等が挙げられる。本工程は、例えば、Biotope社製InitiatorなどのMicrowave合成装置を用いてもよい。

【0270】

<反応式3>

化合物(Ic)は化合物(19)より以下の方法で製造することができる。

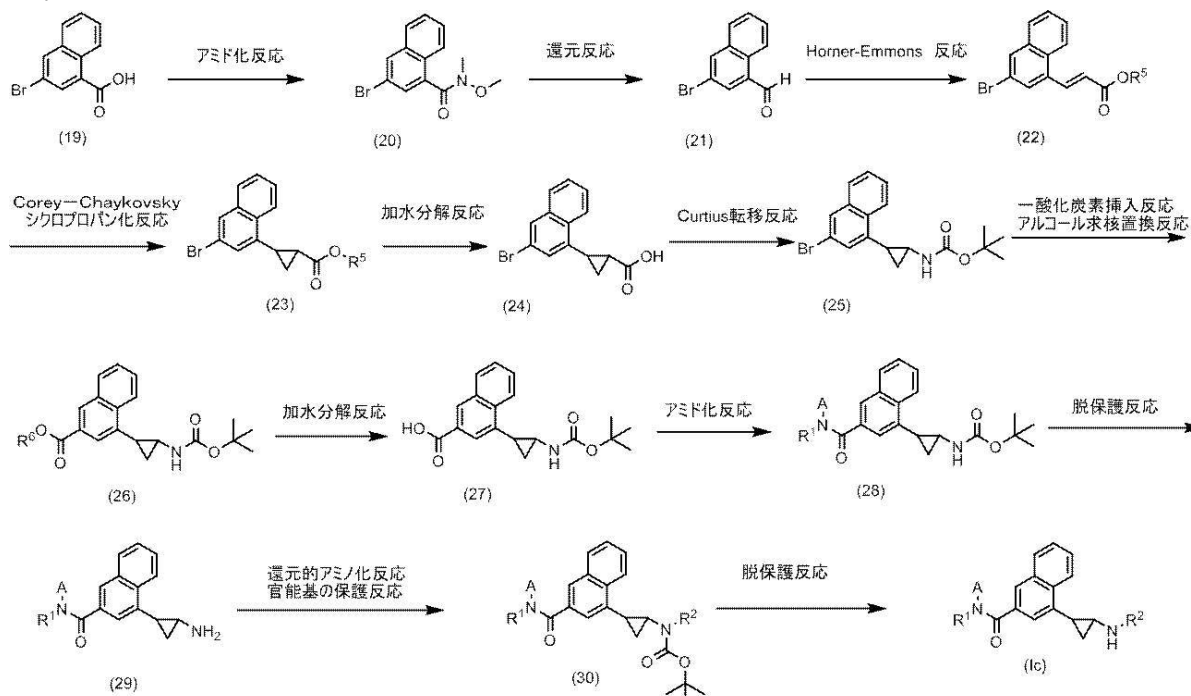
【0271】

10

20

30

【化 3 7】



10

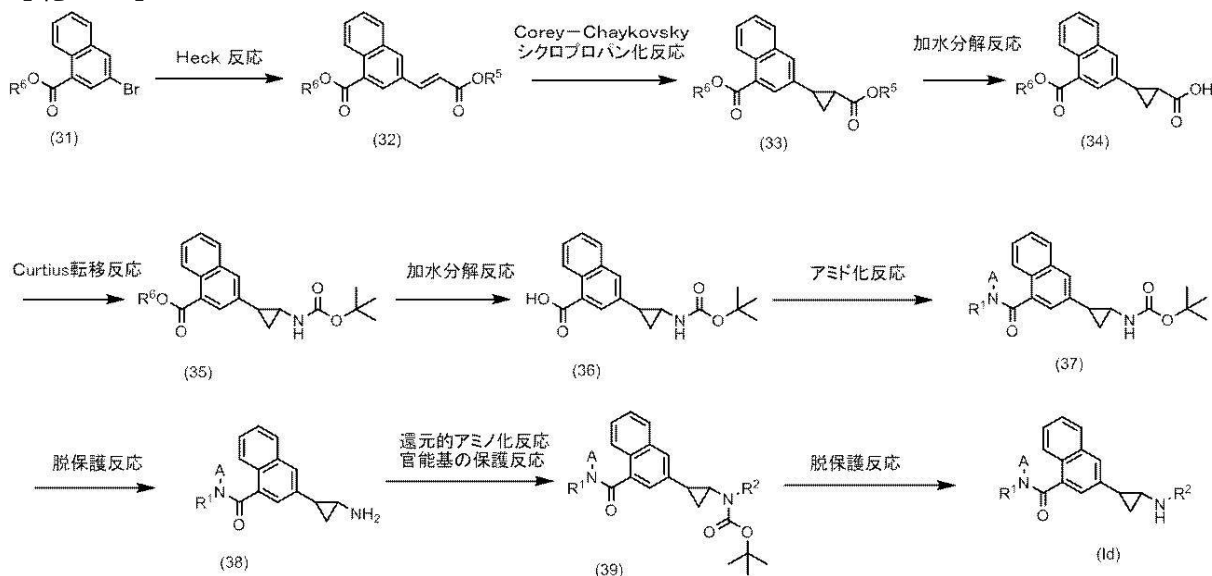
【 0 2 7 2】

< 反応式 4 >

化合物 (I d) は化合物 (3 1) より以下の方法で製造することができる。

【 0 2 7 3】

【化 3 8】



30

【 0 2 7 4】

化合物 (3 2) は、化合物 (3 1) とアクリル酸エステル類を反応させることにより製造することができる。本反応は、塩基およびパラジウム触媒を用いて行われ、必要に応じて、ホスフィンリガンドを用いてもよい。使用されるアクリル酸エステルとしては、tert-ブチルアクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレート等が挙げられる。使用されるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム (I I)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (I I)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、塩化 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I)、酢酸パラジウム (I I) 等が挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ

50

)-1, 1'-ビナフチル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)、トリ(o-トリル)ホスフィン等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等が挙げられる。本工程は、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いてもよい。

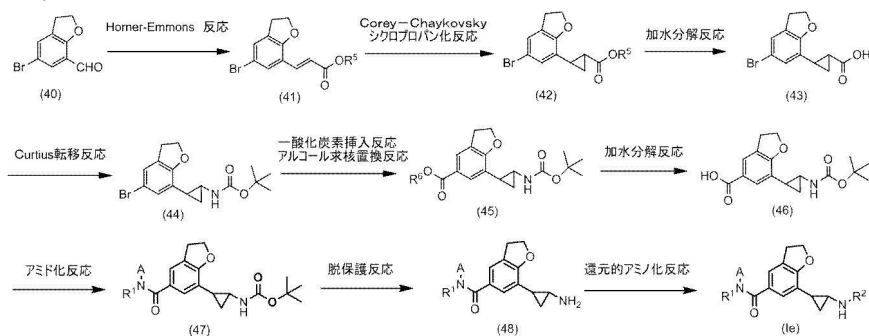
【0275】

<反応式5>

化合物(Ie)は、化合物(40)より以下の方法で製造することができる。

【0276】

【化39】



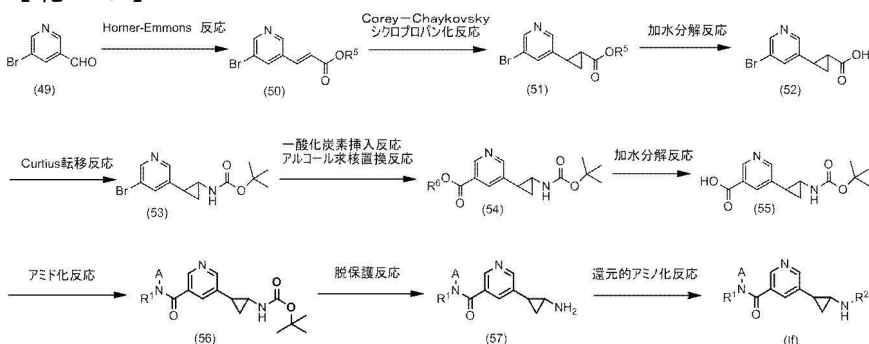
【0277】

<反応式6>

化合物(I f)は、化合物(49)より以下の方法で製造することができる。

【0278】

【化40】



【0279】

<反応式7>

化合物(I g)は、化合物(58)より以下の方法で製造することができる。

【0280】

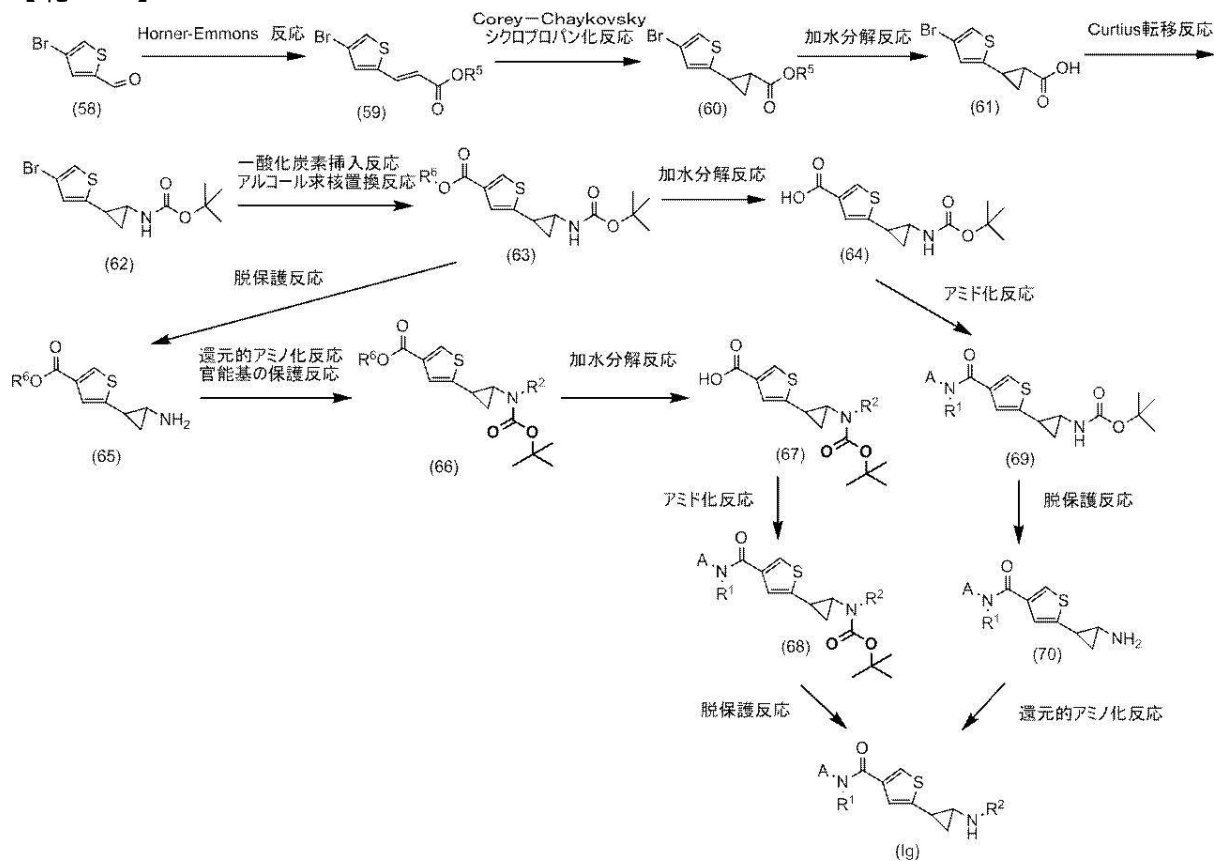
10

20

30

40

【化 4 1】



10

20

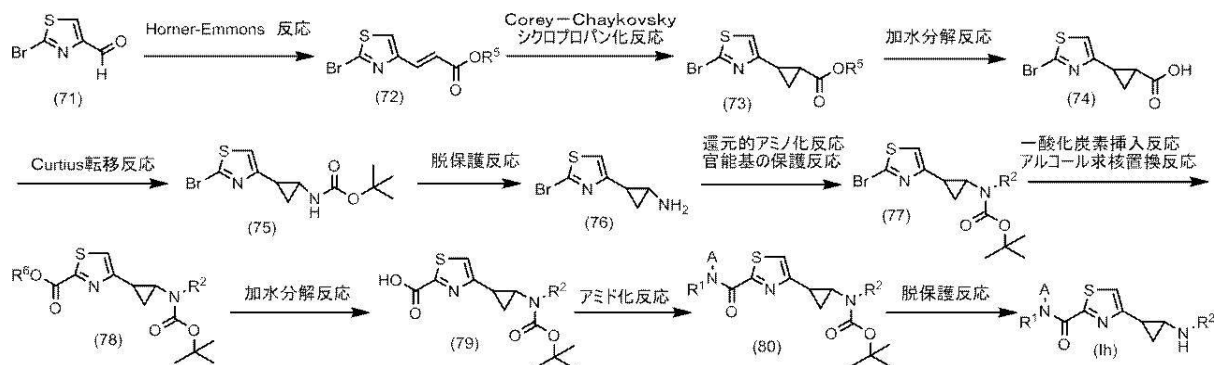
【 0 2 8 1】

< 反応式 8 >

化合物 (I h) は、化合物 (71) より以下の方法で製造することができる。

【 0 2 8 2】

【化 4 2】



30

【 0 2 8 3】

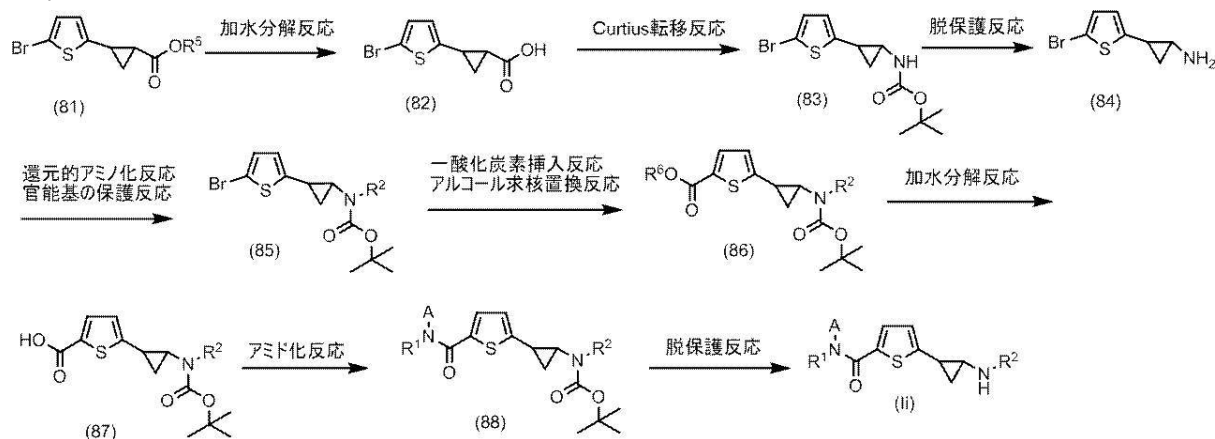
< 反応式 9 >

化合物 (I i) は、化合物 (81) より以下の方法で製造することができる。

【 0 2 8 4】

40

【化 4 3】



10

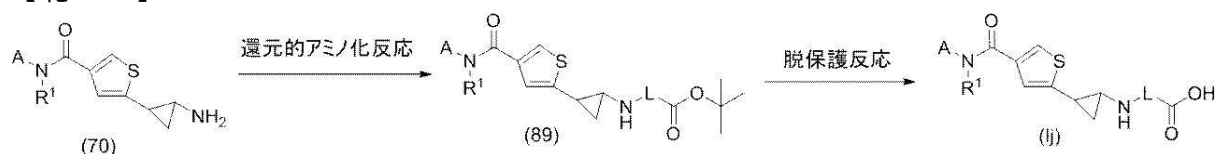
【 0 2 8 5】

< 反応式 1 0 >

化合物 (I j) は、化合物 (7 0) より以下の方法で製造することができる。

【 0 2 8 6】

【化 4 4】



20

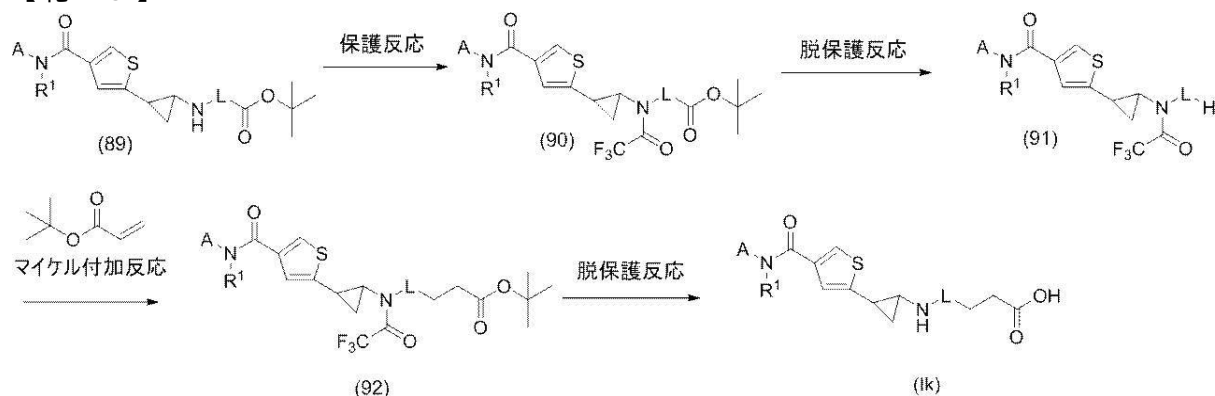
【 0 2 8 7】

< 反応式 1 1 >

化合物 (I k) は、化合物 (8 9) より以下の方法で製造することができる。

【 0 2 8 8】

【化 4 5】



30

【 0 2 8 9】

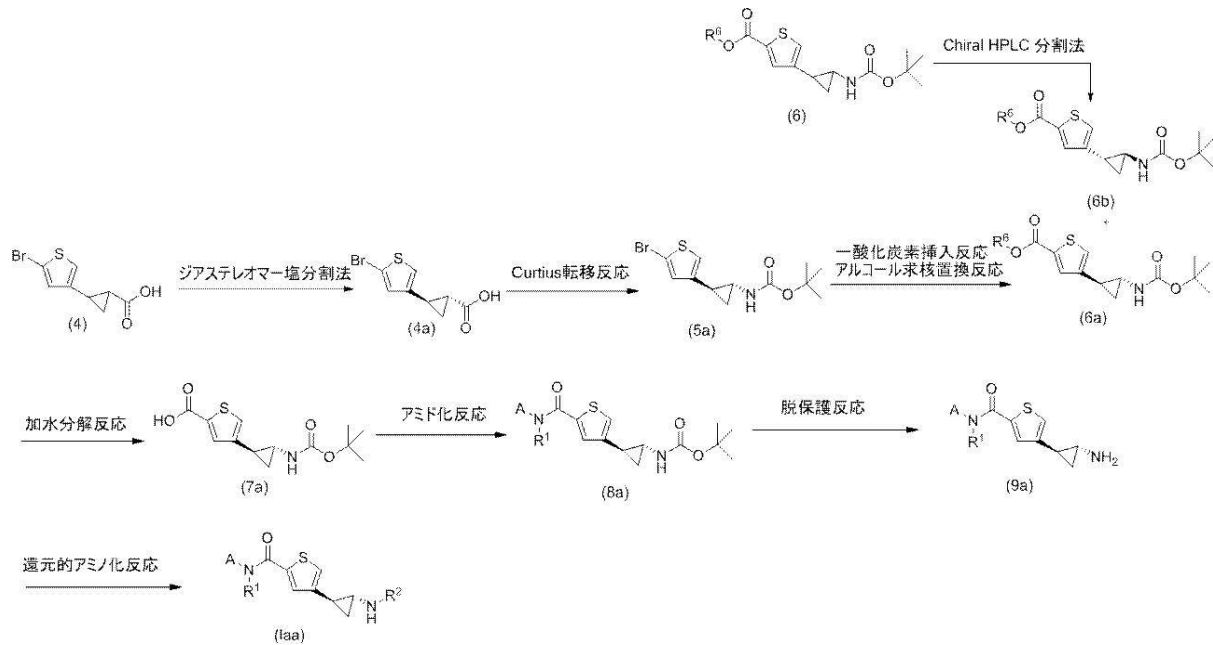
< 反応式 1 2 >

化合物 (I a a) は、化合物 (6) または化合物 (4) より以下の方法で製造することができる。

40

【 0 2 9 0】

【化 4 6】



10

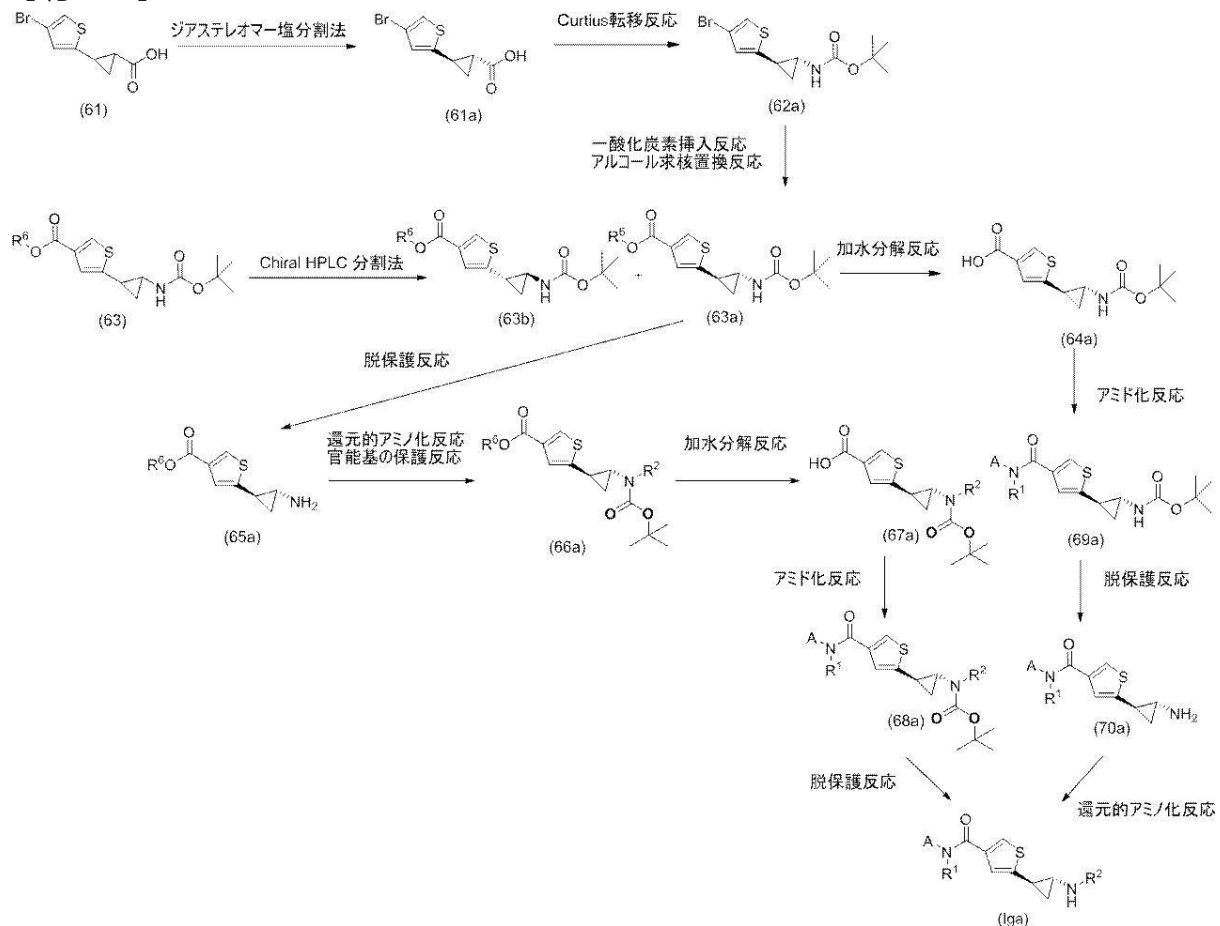
【 0 2 9 1】

< 反応式 1 3 >

化合物 (I g a) は、化合物 (6 1) または化合物 (6 3) より以下の方法で製造することができる。

【 0 2 9 2】

【化 4 7】



30

40

【実施例】

【 0 2 9 3】

50

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0294】

以下の実施例中の「室温」は通常約10 °ないし約35 °を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

【0295】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC(高速液体クロマトグラフィー)において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

10

【0296】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp：融点

MS：マススペクトル

[M+H]⁺、[M-H]⁻：分子イオンピーク

M：モル濃度

N：規定

CDCl₃：重クロロホルム

DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

20

¹H NMR：プロトン核磁気共鳴

LC/MS：液体クロマトグラフ質量分析計

ESI：ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI：Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

TFA：トリフルオロ酢酸

SFC：超臨界流体クロマトグラフィー

TEA：トリエチルアミン

30

AA：酢酸

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

【0297】

¹H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager(商品名)などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

【0298】

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値(found)を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

40

【0299】

旋光度([α]_D)における試料濃度(c)の単位はg/100 mLである。

元素分析値(Anal.)は、計算値(Calcd)と実測値(Found)を記載した。

【0300】

実施例1

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イ

50

ル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

A) (E)-エチル 3-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)アクリラート

カリウム tert-ブトキシド (4.59 g) と無水THF (60 mL) の混合物に、エチル ジエチルホスホノアセタート (7.5 mL) を -5 にて加え、20分間攪拌した。反応混合物に5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-カルバルデヒド (7.0 g) と無水THF (10 mL) の混合物を -5 にて加え、30分間攪拌した。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL ずつ) で二度抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (7.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.17-1.35 (3H, m), 2.45 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.78 (1H, s).

【0301】

B) エチル trans-2-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート

50%油性水素化ナトリウム (2.26 g) のDMSO (50 mL) 懸濁液にトリメチルスルホキソニウムヨージド (10.4 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にエチル (E)-エチル 3-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)アクリラート (6.5 g) とDMSO (30 mL) の混合物を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に氷水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL、2回) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (3.5 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, t, $J = 5.2$ Hz), 1.24-1.29 (1H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.23-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.82 (1H, s).

【0302】

C) trans-2-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸

エチル trans-2-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート (500 mg) をメタノール (8 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (138 mg) と水 (2 mL) の混合物を0 にて加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、内温10以下にて2 mol/L塩酸でpHを6とした。析出した固体をろ取りし、減圧下乾燥して標題化合物 (350 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.22-1.27 (1H, m), 1.31-1.36 (1H, m), 1.72-1.76 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

【0303】

D) tert-ブチル (trans-2-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

trans-2-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸 (1.5 g) とtert-ブチルアルコール (70 mL) の混合物に、トリエチルアミン (8.3 mL) とジフェニルリン酸アジド (3.7 mL) を室温にて加え、90 で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL ずつ) で二度抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.75 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.99-1.05 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.72-1.76 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.52-2.54 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, s).

【0304】

E) メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート

tert-ブチル (trans-2-(5-ブromo-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (1.3 g)、ジイソプロピルエチルアミン (3.42 mL)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム (0.96 g) およびメタノール (45 mL) の混合

10

20

30

40

50

物を一酸化炭素雰囲気下（10気圧）、80℃で16時間加熱した。室温に冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（0.90 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.05-1.15 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.73-1.78 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 3.76 (3H, s), 7.25 (1H, brs), 7.34 (1H, s).

【0305】

F) 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸

メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシレート（900 mg）をメタノール（45 mL）に溶解し、水酸化ナトリウム（1160 mg）と水（15 mL）の混合物を0℃にて加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水（10 mL）を加え、内温10℃以下にて2 mol/L塩酸をゆっくりと加えてpHを6とし、20%メタノール-ジクロロメタン溶液（100 mLずつ）で二度抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物（660 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.02-1.07 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.72-1.76 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.49-2.54 (1H, m), 7.24 (2H, s), 12.79 (1H, s).

【0306】

G) tert-ブチル 4-(trans-2-(2-メチル-5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸（100 mg）、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン（44.8 mg）およびトリエチルアミン（0.187 mL）をDMF（3.0 mL）に溶解し、0℃に冷却し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩（153 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-THFで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物（64 mg）を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2.

【0307】

H) 4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル 4-(trans-2-(2-メチル-5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート（64 mg）、酢酸エチル（5 mL）およびメタノール（2 mL）の混合物に室温で4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液（0.811 mL）を加え、室温で3日間撹拌した。析出した固体をろ取り、減圧下乾燥し、標題化合物（45 mg）を得た。

【0308】

実施例2

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩（42 mg）、炭酸水素ナトリウム（38.4 mg）、THF（0.5 mL）およびメタノール（0.5 mL）の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド（13 μL ）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を50℃で1.5時間撹拌した後、室温で1時間撹拌した。反応混合物に室温にてシクロプロパンカルバルデヒド（8.8 μL ）を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を50℃で1.5時間撹拌した後、室温で30分間撹拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム（8.7 mg）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物

10

20

30

40

50

を30分間撹拌した。氷冷下にて反応混合物に酢酸エチル (5 mL)、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルおよびTHFの混合物で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルの混合物で洗浄し、メタノールに溶解後、2 mol/L塩化水素/メタノール溶液 (2 mL) を加えて減圧下濃縮した。残渣をエタノール/ジイソプロピルエーテルから結晶化して標題化合物 (25.9 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.33-0.43 (2H, m), 0.55-0.65 (2H, m), 1.06-1.14 (1H, m), 1.16-1.27 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.85-3.02 (3H, m), 7.85 (1H, brs), 9.24 (2H, brs), 12.66 (1H, brs).

【0309】

実施例3

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) メチル 1-メチル-5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート

メチル 5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (2.404 g)、ジイソプロピルエチルアミン (5.38 mL) およびDMF (24 mL) の混合物に、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (6.05 g) を0 にて加え、窒素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮して標題化合物 (3.92 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.69 (1H, s).

【0310】

B) メチル 5-((1E)-3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート

メチル 1-メチル-5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (890 mg)、tert-ブチル アクリラート (1.35 mL)、トリ(o-トリル)ホスフィン (188 mg)、酢酸パラジウム (69.3 mg)、トリエチルアミン (1.29 mL) およびDMF (8 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、80 で3時間撹拌した。室温で反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮して標題化合物 (144 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.53 (9H, s), 3.93 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.34 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

【0311】

C) メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート

実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.2.

【0312】

D) 2-(3-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (135 mg) にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を0 にて加え、室温で4時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水層を分離し、2 mol/L塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水

10

20

30

40

50

硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をトルエンで希釈して減圧下濃縮し、標題化合物 (100 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+ 225.1$.

【 0 3 1 3 】

E) 5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 1 の工程D、F、G、Hおよび実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 1 4 】

実施例4

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例3の工程A、B、C、Dおよび実施例 1 の工程D、F、G、Hと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 1 5 】

実施例5

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-ナフトアミド 二塩酸塩

A) 3-プロモ-N-メトキシ-N-メチル-1-ナフトアミド

3-プロモ-1-ナフトエ酸 (3.00 g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (1.32 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (2.80 g) および無水1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.94 g) を無水DMF (60.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.16 mL) を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2.69 g) を得た。

MS: $[M+H]^+ 293.9$.

【 0 3 1 6 】

B) 3-プロモ-1-ナフトアルデヒド

3-プロモ-N-メトキシ-N-メチル-1-ナフトアミド (2.69 g) のTHF (50.0 mL) 溶液に1.5 mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (9.15 mL) を0 にてゆっくり加え、窒素雰囲気下、0 で2時間撹拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を0 にて加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.52 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.57-7.66 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, s), 9.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.36 (1H, s).

【 0 3 1 7 】

C) (E)-tert-ブチル3-(3-プロモナフタレン-1-イル)アクリレート

塩化リチウム (0.28 g) を真空下で乾燥し、アセトニトリル (20.0 mL) を加えた。この混合物に、3-プロモ-1-ナフトアルデヒド (1.52 g) とtert-ブチル ジエチルホスホノアセタート (1.71 g) を0 にて加え、窒素雰囲気下、0 で5分間撹拌した。反応混合物に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.02 mL) を0 にて加え、窒素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。室温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.93 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.57 (9H, s), 6.46 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.51-7.61 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

【 0 3 1 8 】

D) 4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-ナフトアミド 二塩酸塩

実施例1の工程B、D、E、F、G、Hおよび実施例3の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 1 9 】

実施例6

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-ナフトアミド 塩酸塩

A) tert-ブチル (trans-2-(3-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)ナフタレン-1-イル)シクロプロピル)((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバマート

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-ナフトアミド 二塩酸塩 (56.6 mg) および炭酸水素ナトリウム (35.9 mg) をTHF (5.00 mL) / メタノール (5.00 mL) に溶解し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (19.5 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 °Cで3時間撹拌した後、0 °Cにて水素化ホウ素ナトリウム (10.8 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した後、反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.099 mL) を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (33.5 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 523.1.

【 0 3 2 0 】

B) N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-ナフトアミド 塩酸塩

実施例1の工程Hと同様の方法により標題化合物を得た。

Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_4O_2S \cdot HCl$: C, 60.19; H, 5.93; N, 12.21. Found: C, 59.52; H, 5.87; N, 11.88.

【 0 3 2 1 】

実施例7

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-ナフトアミド 二塩酸塩

実施例6と同様の方法により標題化合物を得た。

Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}N_4OS \cdot 2HCl$: C, 55.88; H, 5.36; N, 12.41. Found: C, 56.60; H, 5.56; N, 12.39.

【 0 3 2 2 】

実施例8

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル(trans-2-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)-2-メチルチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (100 mg)、4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミン 塩酸塩 (63.5 mg) およびトリエチルアミン (0.187 mL) をDMF (1.0 mL) に溶解し、室温にて0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (153 mg) を加え、終夜撹拌した。反応液に水に加えた後、生成した沈殿物をろ取り、標題化合物 (140 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 415.3.

【 0 3 2 3 】

B) 4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチ

オフエン-2-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)-2-メチルチオフエン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (140 mg) の酢酸エチル溶液 (2.0 mL) に室温で4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。生成した沈殿物をろ取り、標題化合物 (90 mg) を得た。

MS: $[M-HCl+H]^+$ 315.2.

【 0 3 2 4 】

C) N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (48.9 mg)、炭酸水素ナトリウム (46.8 mg)、THF (1 mL) およびメタノール (1 mL) の混合物に、室温にてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (19.1 mg) を加えた。反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間攪拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (7.91 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、氷冷下にて反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、標題化合物 (42.3 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.11-1.34 (3H, m), 1.54-2.12 (13H, m), 2.83-3.04 (4H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.86 (3H, dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz), 7.40 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.56 (1H, brs), 9.39 (2H, brs).

【 0 3 2 5 】

実施例9

7-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例1と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 2 6 】

実施例10

7-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 2 7 】

実施例11

7-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド 塩酸塩

実施例1の工程G、Hおよび実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 2 8 】

実施例12

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-7-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 2 9 】

実施例13

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-メチルニコチンアミド 二塩酸塩

実施例1と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 3 0 】

実施例14

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-メチルニコチンアミド 二塩酸塩

実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【0331】

実施例15

3-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ナフトアミド 二塩酸塩

A) (E)-メチル 3-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1-ナフトアートメチル 3-プロモ-1-ナフトアート (500 mg)、tert-ブチル アクリラート (0.422 mL)、トリ(o-トリル)ホスフィン (114 mg)、酢酸パラジウム (43.2 mg)、トリエチルアミン (0.781 mL) および無水DMF (3.00 mL) の混合物を、マイクロ波照射下100 で1時間加熱した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、減圧下濃縮して標題化合物 (575 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.56 (9H, s), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.7 Hz).

【0332】

B) 3-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ナフトアミド 二塩酸塩

実施例1の工程B、D、F、G、Hおよび実施例3の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₄OS 2HCl H₂O: C, 49.16; H, 4.85; N, 13.49. Found: C, 49.12; H, 5.47; N, 13.12.

【0333】

実施例16

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-1-ナフトアミド 二塩酸塩

実施例6と同様の方法により標題化合物を得た。

Anal. Calcd for C₂₃H₂₆N₄O₂S 2HCl 1.4H₂O: C, 53.06; H, 5.96; N, 10.76. Found: C, 52.93; H, 5.96; N, 10.31.

【0334】

実施例17

4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 1/2フマル酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (45 mg)、トリエチルアミン (0.034 mL)、オルトギ酸トリメチル (0.027 mL) およびメタノール (2.0 mL) の混合物に、室温にてシクロブタノン (0.014 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (9.3 mg) を加え、反応混合物を0 にて10分間撹拌した後、氷冷下にて水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、室温にてフマル酸 (14.2 mg) のエタノール溶液を加え、反応混合物を30分間撹拌した後、生成した沈殿物をろ取り、標題化合物 (23 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.78-0.88 (1H, m), 0.91-1.02 (1H, m), 1.52-1.83 (5H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.61 (3H, s), 6.57-6.62 (1H, m), 7.70-7.77 (1H, m).

【0335】

10

20

30

40

50

実施例18

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

実施例19と同様の方法により、標題化合物を合成した。

【0336】

実施例19

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

A) tert-ブチル (trans-2-(2-メチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

10

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (100 mg)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (37.4 mg) およびトリエチルアミン (0.187 mL) をDMF (1.0 mL) に溶解し、室温にて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 ヘキサフルオロリン酸塩 (153 mg) を加え、終夜撹拌した。反応液を水に加えた後、生成した沈殿物をろ取し、標題化合物 (122 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 381.2.

【0337】

B) 4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

20

tert-ブチル (trans-2-(2-メチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (122 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に室温で4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.60 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。生成した沈殿物をろ取し、標題化合物 (95 mg) を得た。

MS: [M-HCl+H]⁺ 281.2.

【0338】

C) 4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (45 mg)、トリエチルアミン (0.040 mL) およびメタノール (2.0 mL) の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド (14.9 mg) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (10.8 mg) を加え、反応混合物を0 にて10分間撹拌した後、氷冷下にて水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、室温にてフマル酸 (13.5 mg) のエタノール溶液を加え、反応混合物を30分間撹拌した後、生成した沈殿物をろ取し、標題化合物 (40 mg) を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.09-0.18 (2H, m), 0.38-0.47 (2H, m), 0.82-0.98 (2H, m), 1.02-1.13 (1H, m), 1.41-1.59 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 2.36-2.45 (4H, m), 2.57 (2H, dd, J = 6.82, 1.89 Hz), 3.28-3.42 (2H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 6.57 (2H, s), 7.26 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.57 Hz).

40

【0339】

実施例20

5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例2と同様の方法により、標題化合物を合成した

【0340】

実施例21

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

50

イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド フマル酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (49 mg) およびボラン-2-メチルピリジン コンプレックス (44.8 mg) をメタノール (2.0 mL) / 酢酸 (0.20 mL) に溶解し、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (21.0 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、室温にてフマル酸 (9.32 mg) のエタノール溶液を加え、反応混合物を30分間撹拌した後、減圧下濃縮し、標題化合物 (12 mg) を得た。

10

¹H NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) 1.04-1.15 (1H, m), 1.21-1.33 (1H, m), 1.41-2.16 (14H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.77-3.96 (3H, m), 6.58-6.64 (2H, m), 7.14-7.17 (1H, m).

【0341】

実施例22

4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (50 mg)、トリエチルアミン (0.040 mL)、オルトギ酸トリメチル (0.032 mL) およびメタノール (2.0 mL) の混合物に、室温にてシクロブタノン (15.1 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (10.8 mg) を加え、反応混合物を10分間撹拌した後、氷冷下にて水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素 / 酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノール / ヘプタンから結晶化して標題化合物 (10 mg) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.12-1.22 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 2.14-2.32 (4H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.47-2.49 (3H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 9.47-9.67 (2H, m) 10.25-10.32 (1H, m).

30

【0342】

実施例23

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

A) エチル (2E)-3-(4-プロモチオフエン-2-イル)アクリラート

塩化リチウム (453 mg) を高真空下で乾燥し、アセトニトリル (40 mL) を加えた。この混合物に、4-プロモチオフエン-2-カルバルデヒド (2.00 g) とエチル ジエチルホスホアセタート (2.46 g) を0 にて加え、窒素雰囲気下、0 で5分間撹拌した。反応混合物に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.66 mL) を0 にて加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。室温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2.52 g) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.18-1.31 (3H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.07 Hz), 6.37 (1H, d, J = 15.90 Hz), 7.58-7.89 (3H, m).

【0343】

B) エチル trans-2-(4-プロモチオフエン-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート

トリメチルスルホキシニウムヨード (2.54 g) のDMSO (20 mL) 懸濁液に60%油性水素化ナトリウム (461 mg) を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物にエチル (2E)-3-(4

50

-ブロモチオフェン-2-イル)アクリラート (2.51 g) のDMSO (10 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を0 にて加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.27 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.20 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.35-1.54 (2H, m), 1.97 (1H, ddd, J = 8.42, 5.40, 3.98 Hz), 2.58-2.67 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【 0 3 4 4 】

C) *trans*-2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸

10

エチル *trans*-2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート (1.27 g) をTHF (5 mL) とエタノール (5 mL) に溶解し、8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.44 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.11 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.29-1.50 (2H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.49 (1H, br s).

【 0 3 4 5 】

20

D) *tert*-ブチル (trans-2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

trans-2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸 (1.10 g) と*tert*-ブチルアルコール (10 mL) の混合物に、トリエチルアミン (0.745 mL) とジフェニルリン酸アジド (1.15 mL) を室温にて加え、室温で2時間、続いて80 で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (930 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.04-1.23 (2H, m), 1.38 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.09, 6.06, 3.03 Hz), 2.61 (1H, brs), 6.80 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.22-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.51 Hz).

30

【 0 3 4 6 】

E) メチル 5-(trans-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート

tert-ブチル (trans-2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (925 mg)、トリエチルアミン (0.810 mL)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム (425 mg) およびメタノール (100 mL) の混合物を一酸化炭素雰囲気下 (3気圧)、90 で8時間撹拌した。不溶物をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (813 mg) を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.08-1.23 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.08 (1H, ddd, J = 9.18, 6.34, 3.03 Hz), 2.60 (1H, brs), 3.76 (3H, s), 7.08-7.15 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【 0 3 4 7 】

F) メチル 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート 塩酸塩

メチル 5-(trans-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (450 mg) と酢酸エチル (5 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (3.78 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、酢酸エチルを加えた。析出した固体をろ取し、酢酸エチ

50

ルで洗浄した後、標題化合物 (320 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.29 (1H, dt, $J = 7.76, 6.15$ Hz), 1.47 (1H, ddd, $J = 10.13, 5.96, 4.73$ Hz), 2.56 (1H, ddd, $J = 9.75, 6.15, 3.79$ Hz), 2.81-2.94 (1H, m), 3.73-3.80 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 0.76$ Hz), 8.12-8.18 (1H, m), 8.51 (3H, brs).

【 0 3 4 8 】

G) メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート

メチル 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート 塩酸塩 (50.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (44.9 mg)、THF (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物を室温にて30分間攪拌した後、シクロプロパンカルバルデヒド (18.0 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 °Cで2時間攪拌した後、0 °Cにて水素化ホウ素ナトリウム (12.1 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、氷冷下にて反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTHF (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.037 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.077 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (75.7 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.09-0.30 (2H, m), 0.34-0.52 (2H, m), 0.91-1.01 (1H, m), 1.20-1.28 (1H, m), 1.28-1.43 (10H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.70-2.81 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J = 14.39, 7.19$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 14.20, 7.00$ Hz), 3.73-3.80 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 1.51, 0.76$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 1.51$ Hz).

【 0 3 4 9 】

H) 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (73.0 mg) をTHF (1.5 mL) とメタノール (1.5 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.260 mL) を0 °Cにて加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (66.5 mg) を得た。

MS: $[M+2H-Boc]^+ 238.2$.

【 0 3 5 0 】

I) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (33.0 mg)、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (12.4 mg) およびトリエチルアミン (0.027 mL) をDMF (2 mL) に溶解し、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 ヘキサフルオロリン酸塩 (44.6 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (27.4 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+ 435.3$.

【 0 3 5 1 】

J) 5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-

2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (27.0 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (0.310 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をLC/MS (C18、移動相：水 / アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取した。得られた画分を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、4 mol/L塩化水素 / 酢酸エチル溶液を加え、室温で2時間撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (22.9 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.35-0.44 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 1.28-1.39 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.80 (1H, ddd, $J = 9.75, 6.15, 3.79$ Hz), 2.90-2.99 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 9.57 (2H, brs), 10.08 (1H, brs), 12.36-13.00 (1H, m).

【 0 3 5 2 】

実施例24

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシレート (450 mg) をメタノール (5 mL) とTHF (5 mL) に溶解させ、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.89 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (385 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.02-1.23 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, $J = 9.09, 6.25, 3.22$ Hz), 2.59 (1H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 0.76$ Hz), 7.28 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 12.61 (1H, brs).

【 0 3 5 3 】

B) N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例1の工程G、Hおよび実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 3 5 4 】

実施例25

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (50 mg)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン 塩酸塩 (27 mg) およびトリエチルアミン (0.094 mL) をDMF (1.0 mL) に溶解し、室温にて0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (77 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣と酢酸エチル (2.0 mL) の混合物に、室温にて4 mol/L塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え、室温で終夜撹拌した後、生成した沈殿物をろ取し、標題化合物 (55 mg) を得た。

MS: $[\text{M} \cdot 2\text{HCl} + \text{H}]^+ 277.1$.

【 0 3 5 5 】

実施例26

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (15 mg) と酢酸エチルの混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣と酢酸エチルの混合物に、室温にてフマル酸（4.13 mg）のエタノール溶液を加え、反応混合物を30分間撹拌した後、生成した沈殿物をろ取り、標題化合物（9.0 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) 0.26-0.36 (2H, m), 0.58-0.69 (2H, m), 1.01-1.12 (1H, m), 1.13-1.22 (1H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 6.63-6.72 (1H, m), 7.52-7.65 (1H, m).

【0356】

実施例27

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

A) エチル (E)-3-(5-ブロモチオフェン-3-イル)アクリラート

塩化リチウム（174 mg）とアセトニトリル（15 mL）の懸濁液に、5-ブロモチオフェン-3-カルバルデヒド（770 mg）とエチル ジエチルホスホノアセタート（0.840 mL）を0 にて加え、0 で10分間撹拌した。反応混合物に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（0.638 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（1.01 g）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.19-1.29 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 15.90 Hz), 7.53 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0357】

B) エチル trans-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート

トリメチルスルホキソニウムヨージド（1.01 g）のDMSO（10 mL）懸濁液に60%油性水素化ナトリウム（184 mg）を窒素雰囲気下で加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物にエチル (E)-3-(5-ブロモチオフェン-3-イル)アクリラート（1.00 g）とDMSO（5 mL）の混合物を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を室温にて加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（263 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.16-1.24 (3H, m), 1.27-1.42 (2H, m), 1.92 (1H, ddd, J = 8.33, 5.30, 4.16 Hz), 2.44 (1H, ddd, J = 9.18, 6.72, 4.16 Hz), 4.03-4.14 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0358】

C) trans-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸

エチル trans-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート（260 mg）をTHF（2 mL）とエタノール（2 mL）に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（1.18 mL）を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物（215 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22-1.40 (2H, m), 1.78 (1H, ddd, J = 8.33, 5.30, 4.16 Hz), 2.39 (1H, ddd, J = 9.09, 6.44, 4.16 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.35 (1H, brs).

【0359】

D) tert-ブチル (trans-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

trans-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸（230 mg）とtert-ブチルアルコール（3 mL）の混合物に、トリエチルアミン（0.156 mL）とジフェニルリン酸アジド（0.241 mL）を室温にて加え、室温で2時間、続いて80 で終夜撹拌した。反応混

10

20

30

40

50

合物を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（205 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.92-1.10 (2H, m), 1.34-1.41 (9H, m), 1.87 (1H, ddd, J = 9.28, 6.25, 3.41 Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.20 (1H, brs).

【0360】

E) メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート

10

tert-ブチル (trans-2-(5-プロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (30 mg)、トリエチルアミン (0.289 mL)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム (152 mg) およびメタノール (30 mL) の混合物を一酸化炭素雰囲気下 (3気圧)、90 °で8時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (253 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.99-1.12 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.88-1.98 (1H, m), 2.60 (1H, brs), 3.80 (3H, s), 7.22 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.51 Hz).

20

【0361】

F) 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸

メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート (250 mg) をTHF (4 mL) とメタノール (4 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.05 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (235 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.96-1.12 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.92 (1H, ddd, J = 9.18, 6.34, 3.03 Hz), 2.58 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.39-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.99 (1H, brs).

30

【0362】

G) tert-ブチル (trans-2-(5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 (80.0 mg)、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (35.8 mg) およびトリエチルアミン (0.079 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (129 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (58.2 mg) を得た。

40

MS: [M+H]⁺ 381.2.

【0363】

H) 4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-(5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (55.0 mg) と酢酸エチル (3 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.361 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (26.3 mg) を得た。

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11-1.23 (1H, m), 1.44 (1H, ddd, J = 10.03, 5.87, 4.54 Hz), 2.43 (1H, ddd, J = 9.75, 6.15, 3.41 Hz), 2.62 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J = 7.76, 3.98 Hz), 7.73 (1H, s), 7.92-8.19 (1H, m), 8.54 (3H, brs).

【0364】

I) 4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (24.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (14.3 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド (5.71 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 °Cで1.5時間、室温で30分間攪拌した後、0 °Cにて水素化ホウ素ナトリウム (3.86 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (17.6 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.30-0.44 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.05-1.17 (1H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.52-1.66 (1H, m), 2.55-2.67 (4H, m), 2.86-3.00 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 9.37-9.60 (2H, m).

【0365】

実施例28

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル (trans-2-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 (150 mg)、4,4-ジフルオロシクロヘキサミン 塩酸塩 (100 mg) およびトリエチルアミン (0.295 mL) をDMF (6 mL) に溶解し、室温にて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 ヘキサフルオロリン酸塩 (242 mg) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (211 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.92-1.12 (2H, m), 1.33-1.42 (9H, m), 1.48-1.69 (2H, m), 1.79-2.14 (7H, m), 2.62 (1H, brs), 3.92 (1H, d, J = 7.57 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.31 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 1.14 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.95 Hz).

【0366】

B) 4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (210 mg) と酢酸エチル (3 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.31 mL) を0 °Cにて加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥し、標題化合物 (108 mg) を得た。

MS: [M-HCl+H]⁺ 301.2.

【0367】

C) 4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-

カルボキサミド 塩酸塩 (30.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (18.7 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド (7.49 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 °Cで1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0

にて水素化ホウ素ナトリウム (5.05 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、析出した固体をろ取りし、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥し、標題化合物 (18.1 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.36 (2H, brs), 0.59 (2H, brs), 0.97-1.34 (2H, m), 1.45-1.68 (3H, m), 1.80-2.13 (6H, m), 2.94 (3H, d, J = 7.57 Hz), 3.92 (2H, brs), 7.44-7.75 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.33 Hz), 9.19 (1H, brs).

【0368】

実施例29

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (30.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (18.7 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (10.7 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 °Cで1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0にて水素化ホウ素ナトリウム (5.05 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、析出した固体をろ取りし、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (14.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11-1.33 (1H, m), 1.42-2.20 (15H, m), 2.93 (1H, brs), 3.38-3.55 (2H, m), 3.92 (3H, d, J = 10.60 Hz), 7.43-7.71 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 6.82 Hz), 9.43 (1H, brs).

【0369】

実施例30

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル (trans-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (100 mg)、4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミン 塩酸塩 (66.6 mg) およびトリエチルアミン (0.197 mL) をDMF (4 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (161 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (92.1 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 401.2.

【0370】

B) 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン

-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (90.0 mg) と酢酸エチル (3 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.562 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (76.8 mg) を得た。

MS: $[M-HCl+H]^+$ 301.2.

【0371】

C) 5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (30.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (18.7 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド (7.49 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (5.05 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (14.6 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.38 (2H, m, $J = 3.41$ Hz), 0.58 (2H, d, $J = 6.44$ Hz), 1.07 (1H, brs), 1.20-1.38 (1H, m), 1.45-1.68 (3H, m), 1.86 (3H, m), 2.03 (3H, m), 2.69 (2H, m), 2.95 (2H, d, $J = 7.19$ Hz), 3.93 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 9.26 (2H, brs).

【0372】

実施例31

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (30.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (18.7 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、室温にてジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (10.7 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (5.05 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (18.1 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.25-1.41 (1H, m), 1.62 (5H, d, $J = 10.60$ Hz), 1.77-2.15 (9H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.89-3.08 (1H, m), 3.39-3.59 (1H, m), 3.92 (3H, d, $J = 9.47$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 9.44 (2H, brs).

【0373】

実施例32

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル(2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (50.0 mg)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (19.6 mg) およびトリエチルアミン (0.049 mL) をDMF (2 mL) に溶解し、室温にて0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (81.0 mg) を加え、終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (61.8 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.99-1.11 (1H, m), 1.12-1.21 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.44-1.62 (2H, m), 1.72 (2H, dd, $J = 12.49, 2.27$ Hz), 2.06 (1H, ddd, $J = 8.99, 5.77, 3.41$ Hz), 2.62 (1H, brs), 3.33-3.42 (2H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, brs), 7.83 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 7.95$ Hz).

【0374】

10

B) 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (59.0 mg) と酢酸エチル (3 mL) の混合物に、4 mol/L 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.402 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (45.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.17-1.31 (1H, m), 1.40-1.62 (3H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 2.55 (1H, td, $J = 6.44, 3.41$ Hz), 2.75-2.88 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.79-4.01 (3H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 8.55 (3H, d, $J = 2.65$ Hz).

20

【0375】

C) 5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (43.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (29.8 mg)、THF (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に、シクロプロパンカルバルデヒド (11.9 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (8.06 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた画分に氷冷下にて4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (29.8 mg) を得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.31-0.44 (2H, m), 0.51-0.66 (2H, m), 0.98-1.15 (1H, m), 1.21-1.38 (1H, m), 1.42-1.66 (3H, m), 1.66-1.81 (2H, m), 2.70 (1H, ddd, $J = 9.66, 6.25, 3.41$ Hz), 2.91-3.01 (3H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 3.78-4.04 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.57$ Hz), 9.30 (2H, brs).

【0376】

40

実施例33

5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

A) メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート

メチル 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート 塩酸塩 (100 mg)、炭酸水素ナトリウム (90.0 mg)、THF (4 mL) およびメタノール (4 mL) の混合物に、シクロブタノン (36.0 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (24.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナ

50

トリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTHF (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.090 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.120 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、酢酸エチルと水で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (98.9 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.33 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.45-1.68 (2H, m), 2.01-2.32 (5H, m), 2.62 (1H, ddd, J = 7.10, 5.02, 3.41 Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-4.09 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 1.51 Hz).

10

【0377】

B) 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシレート (95.0 mg) をTHF (2 mL) とメタノール (2 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.338 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (90.1 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22-1.32 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.48-1.67 (2H, m), 2.04-2.30 (5H, m), 2.61 (1H, ddd, J = 7.29, 4.45, 3.41 Hz), 3.94-4.07 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.60 (1H, brs).

20

【0378】

C) tert-ブチル シクロブチル(trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (45.0 mg)、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (18.4 mg) およびトリエチルアミン (0.028 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (60.8 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (38.3 mg) を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.14-1.43 (11H, m), 1.48-1.69 (2H, m), 2.04-2.34 (5H, m), 2.58-2.67 (4H, m), 4.03 (1H, quin, J = 8.52 Hz), 7.47 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 1.14 Hz), 12.64 (1H, brs).

【0379】

D) 5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル シクロブチル(trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (36.0 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.207 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (26.5 mg) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.17 (1H, t, J = 7.00 Hz), 1.26-1.42 (1H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.29 (4H, d, J = 13.63), 2.69-3.11 (3H, m), 3.60-4.26 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 9.67-10.18 (1H, m), 13.03 (1H, brs).

【0380】

実施例34

50

5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル シクロブチル(trans-2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (45.0 mg)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (15.5 mg) およびトリエチルアミン (0.028 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、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 ヘキサフルオロリン酸塩 (60.8 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (24.0 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.20-1.35 (2H, m), 1.36-1.42 (9H, m), 1.47-1.70 (2H, m), 2.01-2.34 (5H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 3.76-3.85 (3H, m), 3.93-4.15 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.50 (1H, s), 7.93 (2H, s), 10.11 (1H, s).

【0381】

B) 5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル シクロブチル(trans-2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (22.0 mg) と酢酸エチル (1 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.132 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (11.2 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.38 (1H, m), 1.51-1.66 (1H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.12-2.40 (4H, m), 2.74 (1H, ddd, J = 9.94, 6.15, 3.22 Hz), 2.82-2.96 (1H, m), 3.75-3.95 (4H, m), 7.29-8.12 (4H, m), 9.76 (2H, brs), 10.26 (1H, s).

【0382】

実施例35

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

A) エチル (E)-3-(2-ブロモチアゾール-4-イル)アクリラート

塩化リチウム (450 mg) とアセトニトリル (30 mL) の懸濁液に、2-ブロモチアゾール-4-カルバルデヒド (2.00 g) とエチル ジエチルホスホノアセタート (2.17 mL) を0 にて加え、窒素雰囲気下、0 で5分間撹拌した。反応混合物に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.65 mL) を0 にて加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2.34 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (3H, t, J = 7.00 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.94 Hz), 6.54 (1H, d, J = 15.52 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.52 Hz), 8.14 (1H, s).

【0383】

B) エチル trans-2-(2-ブロモチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキシラート

トリメチルスルホニウムヨード (2.35 g) のDMSO (20 mL) 懸濁液に50%油性水素化ナトリウム (512 mg) を窒素雰囲気下で加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物にエチル (E)-3-(2-ブロモチアゾール-4-イル)アクリラート (2.33 g) とDMSO (10 mL) の混合物を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (912 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.16-1.23 (3H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 1.93-2.03 (1H

, m), 2.56-2.65 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 6.94 Hz), 7.56 (1H, s).

【 0 3 8 4 】

C) trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボン酸

エチル trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキシラート (905 mg) を THF (5 mL) とエタノール (5 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (4.10 mL) を 0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (809 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.32-1.45 (2H, m), 1.88 (1H, ddd, J = 8.24, 5.40, 4.16 Hz), 2.53-2.60 (1H, m), 7.54 (1H, s), 12.42 (1H, brs).

10

【 0 3 8 5 】

D) tert-ブチル (trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロピル)カルバマート

trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボン酸 (805 mg) と tert-ブチルアルコール (10 mL) の混合物に、トリエチルアミン (0.543 mL) とジフェニルリン酸アジド (0.838 mL) を室温にて加え、室温で 2 時間、続いて 80 で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (514 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.05-1.14 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.06 (1H, td, J = 7.57, 3.03 Hz), 2.79 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 7.36 (1H, s).

20

【 0 3 8 6 】

E) trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロパンアミン 塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロピル)カルバマート (200 mg) と酢酸エチル (3 mL) の混合物に、4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (1.57 mL) を 0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (158 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (1H, dt, J = 7.95, 6.06 Hz), 1.36-1.46 (1H, m), 2.56 (1H, ddd, J = 9.75, 6.15, 3.41 Hz), 2.81-2.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.54 (3H, brs).

30

【 0 3 8 7 】

F) trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)-N-(シクロプロピルメチル)シクロプロパンアミン

trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロパンアミン 塩酸塩 (100 mg)、炭酸水素ナトリウム (131 mg)、THF (3 mL) およびメタノール (3 mL) の混合物を室温にて 30 分間撹拌した後、シクロプロパンカルバルデヒド (32.9 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を 60 で 2 時間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (22.2 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を室温で 1.5 時間撹拌した後、氷冷下にて反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (84.4 mg) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.02-0.09 (2H, m), 0.33-0.41 (2H, m), 0.76-0.89 (1H, m), 0.90-1.03 (2H, m), 1.87-2.02 (1H, m), 2.36-2.47 (4H, m), 7.27 (1H, s).

【 0 3 8 8 】

G) tert-ブチル (trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)カルバマート

trans-2-(2-プロモチアゾール-4-イル)-N-(シクロプロピルメチル)シクロプロパンアミン (81.0 mg) を THF (4 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.062 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.103 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、酢酸エチルと水で抽

50

出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（106 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.06-0.28 (2H, m), 0.33-0.53 (2H, m), 0.87-1.03 (1H, m), 1.24 (2H, dd, $J = 7.57, 6.44$ Hz), 1.35 (9H, s), 2.18-2.33 (1H, m), 2.79-2.99 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J = 14.39, 6.82$ Hz), 7.44 (1H, s).

【0389】

H) メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チアゾール-2-カルボキシラート

tert-ブチル (trans-2-(2-ブromoチアゾール-4-イル)シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)カルバマート (80.0 mg)、トリエチルアミン (0.060 mL)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム (31.4 mg) およびメタノール (15 mL) の混合物を一酸化炭素雰囲気下 (3気圧)、90 °C で8時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (76.0 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.05-0.28 (2H, m), 0.32-0.53 (2H, m), 0.87-1.05 (1H, m), 1.27-1.37 (11H, m), 2.36 (1H, td, $J = 7.86, 3.22$ Hz), 2.87-3.03 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J = 14.39, 6.82$ Hz), 3.82-3.93 (3H, m), 7.85 (1H, s).

【0390】

I) 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チアゾール-2-カルボン酸

メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チアゾール-2-カルボキシラート (93.0 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.330 mL) を0 °C にて加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0 °C にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (78.9 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.2.

【0391】

J) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チアゾール-4-イル)シクロプロピル)カルバマート

4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チアゾール-2-カルボン酸 (38.0 mg)、4,4-ジフルオロシクロヘキサミン 塩酸塩 (21.2 mg) およびトリエチルアミン (0.063 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (51.2 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (17.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.07-0.28 (2H, m), 0.32-0.54 (2H, m), 0.90-1.04 (1H, m), 1.23-1.42 (11H, m), 1.64-1.95 (5H, m), 1.99-2.12 (3H, m), 2.29 (1H, ddd, $J = 9.47, 6.25, 3.22$ Hz), 2.94-3.07 (2H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.96 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 8.71$ Hz).

【0392】

K) 4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チアゾール-4-イル)シクロプロピル)カルバマート (16.0 mg) と酢酸エチル (1.5 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.088 mL) を0 °C にて加え

、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (10.1 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.36 (2H, d, $J = 4.16$ Hz), 0.57 (2H, d, $J = 6.44$ Hz), 1.00-1.18 (1H, m), 1.33-1.49 (1H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 2.05 (3H, brs), 2.76-2.85 (1H, m), 2.94 (2H, d, $J = 6.44$ Hz), 3.13 (1H, brs), 3.97 (2H, brs), 7.78 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 9.33-9.67 (2H, m).

【0393】

実施例36

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

10

A) trans-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸

水酸化リチウム・一水和物 (12.7 g)、水 (100 mL) およびメタノール (100 mL) の混合物に、エチル trans-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボキシレート (16.7 g) を室温にて加えた。室温で24時間撹拌後、メタノールを減圧下留去した。水層をジクロロメタンで洗浄した後、2 mol/L 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (14.7 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.35-1.40 (1H, m), 1.65-1.69 (1H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz).

【0394】

B) tert-ブチル (2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

20

trans-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸 (14.7 g) をアセトン (150 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (9.03 g) を加え、続いてクロロギ酸エチル (9.68 g) を -20 にて加えた。-10 から -20 で2時間撹拌した後、アジ化ナトリウム (6.57 g) と水 (20 mL) の混合物を加え、-10 から -20 にて3時間撹拌した。減圧下濃縮してアセトンを留去した後、水 (150 mL) とトルエン (150 mL) を加え、水層をトルエン (100 mL) で2回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、150 mL になるまで減圧下濃縮した。得られた混合物に tert-ブチルアルコール (25 mL) を加え、18時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (8.66 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.08-2.13 (1H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 4.81 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

30

【0395】

C) trans-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンアミン 塩酸塩

tert-ブチル (2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (200 mg) と酢酸エチル (5 mL) の混合物に、4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (1.57 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (135 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (1H, dt, $J = 7.95, 6.25$ Hz), 1.36-1.51 (1H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 3.79, 1.14$ Hz), 6.99-7.10 (1H, m), 8.50 (2H, brs).

40

【0396】

D) tert-ブチル (2-trans-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)カルバマート

trans-2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンアミン 塩酸塩 (130 mg)、炭酸水素ナトリウム (107 mg)、THF (4 mL) およびメタノール (4 mL) の混合物に、室温にてシクロプロパンカルパルデヒド (43.0 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60

で1.5時間、続いて室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (29.0 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で

50

順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTHF (5 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.094 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.156 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (160 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.08-0.27 (2H, m), 0.35-0.52 (2H, m), 0.88-1.06 (1H, m), 1.14-1.24 (1H, m), 1.25-1.34 (1H, m), 1.39 (9H, s), 2.20-2.32 (1H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 14.39, 6.82 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 14.39, 6.82 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 3.79, 0.76 Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.79 Hz).

10

【0397】

E) メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート

tert-ブチル (2-trans-(5-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)カルバマート (155 mg)、トリエチルアミン (0.116 mL)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム (60.9 mg) およびメタノール (15 mL) の混合物を一酸化炭素雰囲気下 (3気圧)、90 °C で8時間撹拌した。室温に冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (138 mg) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.06-0.30 (2H, m), 0.33-0.52 (2H, m), 0.84-1.05 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.35-1.49 (10H, m), 2.39 (1H, ddd, J = 9.47, 6.25, 3.22 Hz), 2.76-2.87 (1H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 14.20, 7.00 Hz), 3.73-3.82 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 3.79 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.79 Hz).

【0398】

F) 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート (130 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.462 mL) を0 °C にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 °C にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (125 mg) を得た。

30

MS: [M+2H-(Boc)]⁺238.2

【0399】

G) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 (35.0 mg)、4,4-ジフルオロシクロヘキサミン 塩酸塩 (19.6 mg) およびトリエチルアミン (0.058 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (47.3 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (42.3 mg) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.08-0.28 (2H, m), 0.34-0.52 (2H, m), 0.88-1.04 (1H, m), 1.18-1.27 (1H, m), 1.32-1.42 (10H, m), 1.50-1.69 (2H, m), 1.77-1.96 (3H, m), 1.97-2.13 (3H, m), 2.32 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.89-3.04 (1H, m), 3.10-3.26 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 7.57 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.79 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.57 Hz).

50

【 0 4 0 0 】

H) 5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフエン-2-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (40.0 mg) を酢酸エチル (3 mL) に溶解させ、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.220 mL) を0 にて加え、室温で4時間撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (22.1 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.31-0.44 (2H, m), 0.51-0.64 (2H, m), 0.97-1.15 (1H, m), 1.23-1.40 (1H, m), 1.50-1.72 (3H, m), 1.78-2.10 (6H, m), 2.74 (1H, ddd, J = 9.84, 6.25, 3.60 Hz), 2.87-3.05 (3H, m), 3.82-4.00 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 3.79 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.39 (2H, brs).

10

【 0 4 0 1 】

実施例37

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

A) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボン酸 (35.0 mg)、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (13.1 mg) およびトリエチルアミン (0.029 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (47.3 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (23.7 mg) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.08-0.31 (2H, m), 0.35-0.53 (2H, m), 0.90-1.07 (1H, m), 1.20-1.50 (11H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.78-2.88 (1H, m), 2.90-3.07 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J = 14.39, 6.82 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.08 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

30

【 0 4 0 2 】

B) 5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-(5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (22.0 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.127 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルとメタノールで洗浄し、標題化合物 (10.2 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.32-0.44 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 0.97-1.19 (1H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 1.65-1.81 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.78-2.90 (1H, m), 2.96 (2H, d, J = 5.68 Hz), 3.01-3.11 (1H, m), 3.86 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.09 (1H, s), 9.55 (2H, brs).

40

【 0 4 0 3 】

実施例38

N-シクロペンチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド 塩酸塩[光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

A) メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長)

50

B) メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短)

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラートのラセミ体 (16.9 g) をSFC (カラム: CHIRALPAK AD、20 mmID×250 mL、ダイセル製、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 820/180) にて分取し、得られた画分を減圧濃縮することにより、保持時間の短い方の標題化合物 (7.23 g) と保持時間の長い方の標題化合物 (7.39 g) を得た。

【0404】

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.07-1.25 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.08 (1H, ddd, J = 9.09, 6.25, 3.22 Hz), 2.60 (1H, d, J = 5.30 Hz), 3.76 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.14 Hz).

HPLC保持時間2.859分 (カラム: CHIRALPAK ADH (商品名)、4.6 mmID×150 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 820/180、流速: 4.0 mL/min、温度: 35、検出: UV 220 nm、濃度: 0.5 mg/mL、注入量: 0.005 mL)。

【0405】

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.08-1.24 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.08 (1H, ddd, J = 8.99, 6.15, 3.03 Hz), 2.60 (1H, brs), 3.77 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 7.29 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.14 Hz).

HPLC保持時間1.950分 (カラム: CHIRALPAK ADH (商品名)、4.6 mmID×150 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 820/180、流速: 4.0 mL/min、温度: 35、検出: UV 220 nm、濃度: 0.5 mg/mL、注入量: 0.005 mL)。

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) は、メチル 5-((1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラートであることが判明した。

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) は、メチル 5-((1S,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラートであることが判明した。

【0406】

C) 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) (458 mg) をメタノール (5 mL) に溶解させ、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.93 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (435 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.05-1.22 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.09, 6.06, 3.03 Hz), 2.59 (1H, d, J = 7.57 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.28 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.61 (1H, brs).

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] は、5-((1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸であることが判明した。

【0407】

D) tert-ブチル(trans-2-(4-(シクロペンチルカルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (70.0 mg)、シクロペンタンアミン (23.1 mg) およびトリエチルアミン (0.069 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (113 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (77.8 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺351.3.

tert-ブチル (trans-2-(4-(シクロペンチルカルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]は、tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-(シクロペンチルカルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマートであることが判明した。

【0408】

E) 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-シクロペンチルチオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

tert-ブチル (trans-2-(4-(シクロペンチルカルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (75.0 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.535 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (56.2 mg) を得た。

MS: [M+H-(HCl)]⁺ 251.2.

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-シクロペンチルチオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]は、5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-シクロペンチルチオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩であることが判明した。

【0409】

F) N-シクロペンチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-シクロペンチルチオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (53.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (38.8 mg)、THF (3 mL) およびメタノール (3 mL) の混合物に、室温にてジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (22.2 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (10.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和

食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物（38.9 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.39 (1H, m), 1.39-1.75 (9H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.73 (1H, ddd, J = 9.75, 6.34, 3.60 Hz), 2.99 (1H, brs), 3.24-3.34 (2H, m), 3.47 (1H, brs), 3.85-4.02 (2H, m), 4.15 (1H, sxt, J = 6.74 Hz), 7.29 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 1.14 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.19 Hz), 9.54 (2H, brs).

10

N-シクロペンチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]は、N-シクロペンチル-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩であることが判明した。

【0410】

実施例39

N-シクロペンチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) 由来の化合物]

20

実施例38と同様の方法により標題化合物を得た。

N-シクロペンチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) 由来の化合物]は、N-シクロペンチル-5-((1S,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミドであることが判明した。

【0411】

30

実施例40

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

A) tert-ブチル (trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (70.0 mg)、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (31.3 mg) およびトリエチルアミン (0.069 mL) をDMF (3 mL) に溶解し、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 ヘキサフルオロリン酸塩 (113 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (37.6 mg) を得た。

40

MS: [M+H]⁺ 381.2.

tert-ブチル (trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チ

50

オフエン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] は、tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロプロピル)カルバマートであることが判明した。

【0412】

B) 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

10

tert-ブチル (trans-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (37.6 mg)、酢酸エチル (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.247 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (34.5 mg) を得た。

MS: [M+H-(2HCl)]⁺281.1.

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] は、5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩であることが判明した。

20

【0413】

C) N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (33.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (19.6 mg)、THF (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に、室温にてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (12.8 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間、室温で30分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (5.30 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (19.6 mg) を得た。

30

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.16-1.41 (3H, m), 1.60-1.77 (3H, m), 1.84-2.06 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.70-2.84 (1H, m), 2.94-3.11 (3H, m), 3.29 (2H, t, J = 11.93 Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.26 (2H, brs).

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] は、N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド 二塩酸塩であることが判明した。

50

【 0 4 1 4 】

実施例41

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) 由来の化合物]

実施例40と同様の方法により標題化合物を得た。

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) 由来の化合物]は、N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1S,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩であることが判明した。

【 0 4 1 5 】

実施例42

5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

A) tert-ブチル(trans-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (70.0 mg) をDMF (3 mL) に溶解し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (27.5 mg)、トリエチルアミン (0.069 mL)、および0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (113 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (71.8 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 367.2.

tert-ブチル (trans-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]は、tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマートであることが判明した。

【 0 4 1 6 】

B) 5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

tert-ブチル (trans-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (69.5 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.474 mL) を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (53.6 mg) を得た。

MS: $[M+H-(2HCl)]^+$ 267.2.

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] は、5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩であることが判明した。

【0417】

C) 5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物]

10

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] (51.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (35.4 mg)、THF (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に、室温にてシクロブタノン (14.2 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を 60 °C で 1.5 時間、室温で 30 分間攪拌した後、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (9.56 mg) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に 4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、標題化合物 (28.7 mg) を得た。

20

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.03 (2H, d, $J = 6.06$ Hz), 1.22-1.36 (1H, m), 1.43-1.62 (3H, m), 1.65-1.91 (4H, m), 2.11-2.32 (4H, m), 2.65 (1H, brs), 2.85 (1H, d, $J = 3.41$ Hz), 3.77-4.00 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 9.49 (2H, brs).

5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) 由来の化合物] は、5-((1R,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩であることが判明した。

30

【0418】

実施例43

5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) 由来の化合物]

40

実施例42と同様の方法により標題化合物を得た。

5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 [光学異性体、メチル 5-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) 由来の化合物] は、5-((1S,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩であることが判明した。

【0419】

実施例44

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミ

50

ノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

5-((1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (400 mg) をDMF (10 mL) に溶解し、4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミン 塩酸塩 (291 mg) およびトリエチルアミン (0.59 mL)、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (644 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (680 mg) を得た。本標題化合物は、さらに精製することなく、次反応に用いた。

MS: $[M-tBu(C_4H_9)+2H]^+$ 345.1.

【0420】

B) 5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (680 mg) と4 mol/L塩化水素ノ酢酸エチル溶液 (1.7 mL) を、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、標題化合物 (500 mg) を得た。

MS: $[M+H-(HCl)]^+$ 301.1.

【0421】

C) N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (62.0 mg)、ボラン-2-ピコリン コンプレックス (29.5 mg)、メタノール (2.0 mL) および酢酸 (0.2 mL) の混合物に、室温にてジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (58.2 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間、撹拌した後、0 にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルノヘキサン) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素ノ酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノールノヘプタンから結晶化して標題化合物 (40.0 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.27-1.41 (1H, m), 1.49-1.72 (5H, m), 1.77-2.16 (8H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.89-3.08 (1H, m), 3.26-3.39 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.83-4.02 (3H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 7.99-8.08 (1H, m), 8.99-9.48 (2H, m).

【0422】

実施例45ないし59の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例45

5-((1R,2R)-2-(cis-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

または

5-((1R,2R)-2-(trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例46

5-((1R,2R)-2-(trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

または

5-((1R,2R)-2-(cis-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例47

5-((1R,2R)-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例48

5-((1R,2R)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例49

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例50

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例51

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例52

5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例53

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例54

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例55

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例56

N-シクロプロピル-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例57

4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例58

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例59

4-(trans-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

【 0 4 2 3 】

実施例60

3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸 三塩酸塩

A) tert-ブチル 4-(((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

MS: [M+H]⁺ 478.3.

【 0 4 2 4 】

B) tert-ブチル 4-((2,2,2-トリフルオロ-N-((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジア

10

20

30

40

50

ゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アセトアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-(((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (301 mg)、トリエチルアミン (127.0 mg) およびTHF (4.0 mL) の混合物に、室温にて無水トリフルオロ酢酸 (355.0 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間、攪拌した後、0 にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (213.0 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 574.1.

【0425】

C) N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-トリフルオロ-N-(ピペリジン-4-イルメチル)アセトアミド)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩

実施例1の工程Hと同様の方法により標題化合物を得た。

MS: $[M-HCl+H]^+$ 474.1.

【0426】

D) tert-ブチル3-(4-((2,2,2-トリフルオロ-N-((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アセトアミド)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパノアート

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-トリフルオロ-N-(ピペリジン-4-イルメチル)アセトアミド)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩 (50.0 mg)、トリエチルアミン (10.9 mg) およびエタノール (2.0 mL) の混合物に、室温にてtert-ブチル アクリラート (12.6 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜、攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (44.0 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 602.1.

【0427】

E) tert-ブチル3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパノアート

tert-ブチル 3-(4-((2,2,2-トリフルオロ-N-((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アセトアミド)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパノアート (44.0 mg)、メタノール (1.0 mL) およびTHF (1.0 mL) の混合物に、室温にて1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、室温にて水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (30.0 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 506.2.

【0428】

F) 3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸 三塩酸塩

tert-ブチル 3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパノアート (30.0 mg) および4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.0 mL) の混合物を室温で終夜、攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (33.0 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.29-1.41 (1H, m), 1.44-1.64 (2H, m), 1.72 (1H, brs

10

20

30

40

50

), 2.01 (3H, d, J = 12.49), 2.63 (3H, s), 2.76-3.08 (7H, m), 3.17-3.35 (3H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 1.14), 9.36-9.73 (2H, m), 9.96-12.92 (2H, m).

【 0 4 2 9 】

実施例61ないし66の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例61

4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例62

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例63

4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例64

4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例65

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例66

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

【 0 4 3 0 】

実施例67

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド塩酸塩 (30.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (10.8 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (9.48 μ L) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間攪拌した後、室温で30分攪拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (4.85 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、終夜攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (15.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.22-1.36 (1H, m), 1.49-1.75 (5H, m), 1.78-2.09 (9H, m), 2.53 (3H, s), 2.64 (1H, brs), 2.89 (1H, brs), 3.45 (1H, brs), 3.93 (3H, d, J = 10.98 Hz), 7.06 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.50 (2H, brs).

【 0 4 3 1 】

実施例68

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【 0 4 3 2 】

実施例69

5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド二塩酸塩 (30.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (17.2 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、シクロプロパンカルバルデヒド (7.32 μ L) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間攪拌した後、室温で30分攪拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (4.63 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、終夜攪拌した後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (22.1 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.35-0.45 (2H, m), 0.55-0.65 (2H, m), 1.03-1.20 (1H, m), 1.24-1.36 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.60-2.75 (8H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 7.47 (1H, s), 9.51 (2H, d, $J = 4.54$ Hz).

【0433】

実施例70

2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0434】

実施例71

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) ((1R,4aS,10aR)-7-イソプロピル-1,4a-ジメチル-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロフェナントレン-1-イル)メタンアミン (1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート

((1R,4aS,10aR)-7-イソプロピル-1,4a-ジメチル-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロフェナントレン-1-イル)メタンアミン (1.040 g) を、40 でメタノール (3.2 mL) およびジイソプロピルエーテル (15.7 mL) に溶解し、trans-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸 (900 mg) を加えた。同温度で反応混合物を5分間攪拌後、メタノール (8 mL) を加えた。反応混合物を53 に昇温し、析出物を溶解した。反応混合物を46 に冷却し、46 - 47 で2時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと室温 (28) に冷却し、終夜攪拌した。析出物をろ取り、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン (1/5 = 酢酸エチル/ヘキサン(v/v), 4 mL) 混合溶媒にて洗浄し、標題化合物 (594 mg, 95.7% d.e.) を得た。

MS: $[\text{M}-\text{H}-(\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N})]^-$ 245.0.

カラム: CHIROBIOTIC R 4.6 mmID \times 250 mmL

溶離液: メタノール/TEA/AA=1000/3/1 (v/v/v)

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 4.4分

温度: 30

検出: UV 254 nm

濃度: 0.5 mg/mL

注入量: 0.010 mL

【0435】

B) ((1R,4aS,10aR)-7-イソプロピル-1,4a-ジメチル-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロフェナントレン-1-イル)メタンアミン (1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロ

ロパンカルボキシラート

((1R,4aS,10aR)-7-イソプロピル-1,4a-ジメチル-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロフェナントレン-1-イル)メタンアミン(1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート (290 mg, 95.7%d.e.) をエタノール (3.77 mL) およびジイソプロピルエーテル (1.45 mL) に62 で溶解し、さらにジイソプロピルエーテル (8.12 mL) を62 で滴下した。混合物を46 に冷却し、45 - 47 で2時間攪拌した。混合物をゆっくりと室温 (28) に冷却し、終夜攪拌した。さらに、混合物を0 で1時間攪拌した。析出物をろ取し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン (1/5 = 酢酸エチル/ヘキサン(v/v), 2 mL) 混合溶媒にて洗浄し、標題化合物 (246 mg, 99.6%d.e.) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (3H, s), 1.00-1.76 (19H, m), 2.21-2.38 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.71-2.87 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.5 Hz).
カラム: CHIROBIOTIC R 4.6 mmID x 250 mmL

溶離液: メタノール/TEA/AA=1000/3/1 (v/v/v)

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 4.3分

温度: 30

検出: UV 254 nm

濃度: 0.5 mg/mL

注入量: 0.010 mL

【 0 4 3 6 】

C) (1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸

((1R,4aS,10aR)-7-イソプロピル-1,4a-ジメチル-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロフェナントレン-1-イル)メタンアミン(1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート (26.8 g) の酢酸エチル (300 mL) 懸濁液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (60.4 mL) および水 (200 mL) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。水層を分離し、水層を酢酸エチル (200 mL, 2回) で洗浄した。0 氷冷下、水層に2 mol/L 塩酸 (35.2 mL) を加え、pH 2からpH 3に調整し、酢酸エチル (100 mL, 2回) で抽出した。有機層を分離し抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (11.7 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.39 (1H, ddd, J = 8.5, 6.4, 4.7 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 1.5, 0.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【 0 4 3 7 】

D) tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸 (15 g) とtert-ブチルアルコール (150 mL) の溶液に、トリエチルアミン (10.15 mL) とジフェニルリン酸アジド (13.07 mL) を室温にて加え、室温で1時間、続いて80 で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (14.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.04-1.24 (2H, m), 1.38 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.18, 6.15, 3.22 Hz), 2.61 (1H, brs), 6.80 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【 0 4 3 8 】

E) メチル 5-((1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキシラート

tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-プロモチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート (7.2 g) のメタノール (180 mL) 溶液にトリエチルアミン (6.31 mL)、ジクロロ(1,1'-ビ

10

20

30

40

50

ス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(828 mg)を室温に加え、一酸化炭素雰囲気下(3気圧)、90 で6時間撹拌した。反応混合物を、セライトを用いてろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の不要物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣Aを得た。

tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-ブromoチオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート(7.2 g)のメタノール(180 mL)溶液に、トリエチルアミン(6.31 mL)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(828 mg)を室温に加え、一酸化炭素雰囲気下(3気圧)、90 で6時間撹拌した。反応混合物を、セライトを用いてろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の不要物をろ過により除去し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣Bを得た。

10

残渣AおよびBを合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(11.1 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.42 (9H, m), 2.08 (1H, ddd, J = 9.18, 6.34, 3.03 Hz), 2.60 (1H, brs), 3.76 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.28 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0439】

F) 5-((1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸

実施例38の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

【0440】

20

G) tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)カルバマート

実施例42の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

【0441】

H) 5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例42の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

【0442】

I) 5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

30

5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩(1.54 g)、トリエチルアミン(2.12 mL)、THF(20 mL)およびメタノール(20 mL)の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド(0.428 g)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム(0.231 g)を加えた。反応混合物を0 で10分間撹拌した後、反応混合物を水に加えた。メタノールおよびテトラヒドロフランを減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノール/ヘプタンから結晶化して標題化合物(1.04 g)を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.33-0.43 (2H, m), 0.51-0.64 (2H, m), 0.99-1.15 (1H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 1.42-1.65 (3H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.90-3.04 (3H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.79-4.00 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.25 (2H, brs).

【0443】

実施例72ないし80の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例72

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1S,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

50

実施例73

4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例74

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1R,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例75

4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例76

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例77

4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例78

4-((1S,2R)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例79

4-((1R,2S)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例80

5-((1R,2R)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

【0444】

実施例81

N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル ((1R,2R)-2-(4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバマート 5-((1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボン酸 (50.0 mg) と THF (2 mL) の混合物に、0 にてオキサリル クロリド (0.014 mL) を加え、0 にて1時間攪拌し、溶媒を減圧下で留去して酸クロリド中間体を得た。

5-メチルイソオキサゾール-3-アミン (19.3 mg)、DMAP (8.01 mg)、ピリジン (2 mL) の混合物に、前述の酸クロリドと THF (1.5 mL) の混合物を60 にて加え、60 で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (17.2 mg) を得た。

MS: [M-Boc+H]⁺ 362.3.

【0445】

B) N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例1の工程Hと同様の方法により標題化合物を得た。

【0446】

実施例82

4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

A) (R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (1R,2R)-2-(5-ブromoチオフェン-3-イル

)シクロプロパンカルボキシラート

trans-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸 (47.8 g) と(R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (29.2 g) をエタノール (480 mL) に57 にて溶解させた後、ジイソプロピルエーテル (480 mL) を加え53 まで冷却した。反応混合物を53 にて1時間攪拌した後、室温まで冷却し、終夜攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、1時間攪拌した後、析出物をろ取り、酢酸エチル/ヘキサン (1/2=酢酸エチル/ヘキサン(v/v)) 混合溶媒で洗浄し、標題化合物 (32.6 g, >99% d.e.) を得た。

MS: [M-H-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246.8.

【0447】

B) (R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (1R,2R)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート

10

(R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (1R,2R)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート (32.5 g) を60 にてエタノール (430 mL) に溶解させた後、ジイソプロピルエーテル (850 mL) を加え55 まで冷却した。反応混合物を55 にて1時間攪拌した後、室温まで冷却し、終夜攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、1時間攪拌した後、析出物をろ取り、酢酸エチル/ヘキサン (1/2=酢酸エチル/ヘキサン(v/v)) 混合溶媒で洗浄し、標題化合物 (27.5 g, >99% d.e.) を得た。

MS: [M-H-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246.8.

【0448】

C) (1R,2R)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸

20

(R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (1R,2R)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボキシラート (26.0 g) と酢酸エチルの混合物に1 mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣にトルエンを加え、減圧下濃縮し、標題化合物 (16.1 g) を得た。

MS: [M-H]⁻ 246.8.

【0449】

D) tert-ブチル ((1R,2S)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

30

(1R,2R)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸 (16.0 g) とtert-ブチルアルコール (200 mL) の混合物に、トリエチルアミン (10.8 mL) とジフェニルホスホリルアジド (16.7 mL) を室温にて加え、室温で2時間攪拌した後、80 にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (18.1 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.91-1.11 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.87 (1H, ddd, J = 9.28, 6.25, 3.41 Hz), 2.56 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.18 (1H, brs).

【0450】

E) メチル 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート

40

tert-ブチル ((1R,2S)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (9.00 g) とメタノール (200 mL) の混合物にトリエチルアミン (7.88 mL) と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド (1.04 g) を加え、一酸化炭素雰囲気下 (3気圧)、90 で6時間加熱した。不溶物をセライトによりろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液は減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し残渣Aを得た。

tert-ブチル ((1R,2S)-2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (9.00 g) とメタノール (200 mL) の混合物にトリエチルアミン (7.88 mL) と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド (1.04 g) を加え、一酸化炭素雰囲気下 (3気圧)、90 で6時間加熱した。不溶物をセライトによりろ別し、メタ

50

ノールで洗浄後、ろ液は減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水で抽出した。抽出液と残渣Aを合わせ、5% アンモニア水（二回）、N-アセチル-L-スチニン水溶液（二回）、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（15.2 g）を得た。

MS: $[M-Boc+2H]^+$ 198.1.

【 0 4 5 1 】

F) 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸

メチル 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキシレート（15.2 g）のTHF（50 mL）/メタノール（50 mL）溶液に、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（63.9 mL）を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0 にて1 mol/L塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物（13.4 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.00-1.11 (2H, m), 1.34-1.42 (9H, m), 1.92 (1H, ddd, $J = 9.09, 6.25, 3.22$ Hz), 2.54-2.66 (1H, m), 7.21 (1H, br. s.), 7.42 (1H, d, $J = 1.14$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 12.99 (1H, brs).

【 0 4 5 2 】

G) tert-ブチル((1R,2S)-2-(5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボン酸（13.3 g）のDMF（200 mL）溶液に、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン（6.49 g）、トリエチルアミン（13.08 mL）および0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩（21.42 g）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（12.1 g）を得た。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物（2.86 g）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 381.1.

【 0 4 5 3 】

H) 4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル((1R,2S)-2-(5-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート（1.67 g）の酢酸エチル（10 mL）およびメタノール（10 mL）の懸濁液に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液（10.97 mL）を0 にて加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（1.55 g）を得た。

MS: $[M+H-(2HCl)]^+$ 281.0.

【 0 4 5 4 】

I) 4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩（1.00 g）、炭酸水素ナトリウム（549 mg）、THF（15 mL）およびメタノール（15 mL）の混合物に、シクロプロパンカルバルデヒド（254 μ L）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間撹拌した後、室温で30分撹拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム（161 mg）を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム

10

20

30

40

50

で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、終夜撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから結晶化して標題化合物（723 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.33-0.42 (2H, m), 0.54-0.65 (2H, m), 1.01-1.17 (1H, m), 1.20-1.32 (1H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 2.56-2.65 (4H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 9.26-9.56 (2H, m).

【0455】

実施例83

4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0456】

実施例84

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

(1S,2R)-4-(2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (3.36 g)、THF (30 mL) およびメタノール (30 mL) の混合物に、室温にてトリエチルアミン (3.31 mL)、トリエチル オルトホルマート (2.10 mL)、シクロブタノン (0.856 mL) を加え、室温で終夜撹拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (540 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、終夜撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール/水/酢酸エチルから結晶化して標題化合物 (2.17 g) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.18-1.29 (1H, m), 1.48-1.60 (1H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.12-2.39 (4H, m), 2.54-2.67 (4H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 3.74-3.92 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 1.14$ Hz), 8.06 (1H, s), 9.79 (2H, brs).

30

【0457】

実施例85ないし92の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例85

4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例86

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

40

実施例87

4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例88

4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例89

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例90

50

4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例91

5-((1R,2R)-2-((1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例92

5-((1R,2R)-2-((1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

【0458】

実施例93

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-((1S,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

A) 4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (50 mg)、4,4-ジフルオロシクロヘキサミン (27.3 mg)、およびトリエチルアミン (0.094 mL) を DMF (1 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (77 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

得られた残渣 (70.5 mg) と 4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (4.0 mL) を、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (51 mg) を得た。

MS: [M-HCl+H]⁺ 315.1.

【0459】

B) N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-((1S,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (40.0 mg)、ボラン-2-ピコリン コンプレックス (36.7 mg)、メタノール (2.0 mL) および酢酸 (0.2 mL) の混合物に、室温にてジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (17.1 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間、撹拌した後、0

にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解した後、室温にてフマル酸 (9.3 mg) のエタノール溶液を加えた。反応混合物を室温で30分、撹拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (40.0 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.76-0.91 (1H, m), 0.95-1.04 (1H, m), 1.21-1.40 (2H, m), 1.48-1.66 (2H, m), 1.69-2.11 (9H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.75-2.87 (1H, m), 3.23-3.34 (2H, m), 3.76-3.96 (3H, m), 6.60 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.94-8.05 (1H, m).

【0460】

実施例94

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-((1R,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0461】

実施例95

4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

10

20

30

40

50

A) 4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (150 mg)、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (69.7 mg)、およびトリエチルアミン (0.281 mL) を DMF (5 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (230 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、析出物をろ取し、固体Aを得た。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し固体Bを得た。得られた固体AおよびBを合わせた固体 (197 mg) と 4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (4 mL) を、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (120 mg) を得た。

MS: $[M-HCl+H]^+ 295.1$.

【0462】

B) 4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (40.0 mg)、トリエチルアミン (22.0 mg)、THF (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) の混合物に、室温にてシクロプロパンカルバルデヒド (11.8 mg) を加えた。反応混合物を 50 ° で 1.5 時間撹拌した後、室温で 1 時間撹拌した。0 ° にて水素化ホウ素ナトリウム (8.2 mg) を加え、反応混合物を 0 ° で 30 分間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチルと水、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチル / THF で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / 酢酸エチル) で精製し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁した後、室温にてフマル酸 (8.4 mg) のエタノール溶液を加えた。反応混合物を室温で 30 分、撹拌した後、固体をろ取して標題化合物 (28.0 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.10-0.21 (2H, m), 0.37-0.49 (2H, m), 0.85-1.00 (2H, m), 1.04-1.16 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.56-2.60 (2H, m), 2.61 (3H, s), 6.58 (2H, s), 7.76 (1H, s).

【0463】

実施例96

4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド フマル酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0464】

実施例97

5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1S,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (40.0 mg)、トリエチルアミン (22.0 mg)、THF (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) の混合物に、室温にてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (18.6 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、0 ° にて水素化ホウ素ナトリウム (8.2 mg) を加え、反応混合物を 0 ° で 10 分間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / 酢酸エチル) で精製し、得られた画分に 4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノール / ヘプタンから結晶化して標題化合物 (31.0 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.14-1.35 (4H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.64-1.76 (2H

, m), 1.86-2.06 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.86-3.09 (3H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.79-3.95 (2H, m), 7.70-8.03 (1H, m), 8.94-9.41 (2H, m), 12.34-12.97 (1H, m).

【0465】

実施例98

5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1R,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0466】

実施例99

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (40.0 mg)、トリエチルアミン (22.0 mg)、オルトギ酸トリメチル (17.3 mg)、メタノール (1.0 mL) および THF (1.0 mL) の混合物に、室温にてシクロブタノン (11.8 mg) を加え、室温で3時間撹拌した。氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (8.2 mg) を加え、反応混合物を30分間撹拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチル/THFで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (18.0 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.12-1.24 (1H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.17-2.31 (4H, m), 2.34-2.46 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.71-2.86 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.76-3.94 (1H, m), 7.70-7.91 (1H, m), 9.06-9.71 (2H, m), 12.20-13.03 (1H, m).

【0467】

実施例100

4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0468】

実施例101

4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸 二塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0469】

実施例102

4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (35.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (21.0 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、シクロプロパンカルバルデヒド (8.99 μL) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 °Cで1.5時間撹拌した後、室温で30分撹拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (5.69 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

10

20

30

40

50

リウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、終夜撹拌した後、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（32.6 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.33-0.45 (2H, m), 0.50-0.66 (2H, m), 1.00-1.26 (2H, m), 1.50-1.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.82-3.05 (3H, m), 3.80 (3H, s), 7.49-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, s), 9.41 (2H, brs), 10.34 (1H, s).

MS: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+ 331.2$.

【0470】

実施例103

4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

【0471】

実施例104

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩（35.0 mg）、炭酸水素ナトリウム（21.0 mg）、THF（1.5 mL）およびメタノール（1.5 mL）の混合物に、シクロブタノン（9.01 μL ）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間撹拌した後、室温で30分撹拌し、氷冷下にて水酸化ホウ素ナトリウム（5.69 mg）を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、終夜撹拌した後、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（29.6 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.10-1.24 (1H, m), 1.49-1.60 (1H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.15-2.35 (4H, m), 2.39-2.48 (4H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.76-3.91 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.92 (1H, s), 9.72 (2H, d, $J = 3.79$ Hz), 10.33 (1H, s).

【0472】

実施例105ないし107の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例105

4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例106

4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例107

4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

【0473】

実施例108

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

A) tert-ブチル ((1R,2S)-2-(2-メチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

10

20

30

40

50

4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (100 mg)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.042 mL)、およびトリエチルアミン (0.117 mL) をDMF (5 mL) に溶解し、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 ヘキサフルオロリン酸塩 (153 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (114 mg) を得た。

MS: $[M-HCl+H]^+$ 381.3.

【0474】

B) 4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

10

tert-ブチル ((1R,2S)-2-(2-メチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (110 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に、4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.723 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (92 mg) を得た。

MS: $[M-HCl+H]^+$ 281.2.

【0475】

C) 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド塩酸塩 (35.0 mg)、炭酸水素ナトリウム (13.9 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) の混合物に、シクロブタノン (9.94 μ L) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を60 で1.5時間撹拌した後、室温で30分撹拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (6.27 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、終夜撹拌した後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (29.7 mg) を得た。

20

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.10-1.19 (1H, m), 1.43-1.59 (3H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.69-2.81 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.76-3.97 (4H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 9.56 (2H, brs).

【0476】

実施例109

4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

標題化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

40

【0477】

実施例110および111の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例110

4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)安息香酸

実施例111

5-((1R,2R)-2-(((5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド

【0478】

50

実施例112

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

5-((1R,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (40 mg)、トリエチルアミン (0.055 mL)、THF (1 mL) およびメタノール (1 mL) の混合物に、室温にてシクロブタンカルバルデヒド (13.33 mg) を加えた。反応混合物を室温で5分間撹拌した後、0 にて水素化ホウ素ナトリウム (7.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で10分間撹拌した後、反応混合物に水と酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、得られた画分に4 mol/L塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (31 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.21-1.35 (1H, m), 1.44-1.65 (3H, m), 1.82 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.98-2.14 (2H, m), 2.57-2.79 (2H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.01-9.34 (2H, m).

【0479】

実施例113

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド リンゴ酸塩

L-(-)-リンゴ酸 (50.2 mg, 0.37 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 懸濁液に、5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド (120 mg, 0.37 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を60 で加えた。反応混合物を、室温で1時間撹拌し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (2 mL) とエタノール (0.5 mL) を加え、さらに酢酸エチル (2 mL) を加えた。析出物をろ取し、標題化合物 (106 mg) を得た。得られた標題化合物 (106 mg) をエタノール (0.3 mL) と酢酸エチル (1.2 mL) から再結晶し、標題化合物 (65.0 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.12-0.25 (2H, m), 0.37-0.54 (2H, m), 0.82-1.12 (2H, m), 1.23 (1H, dt, J = 9.6, 4.9 Hz), 1.41-1.62 (2H, m), 1.72 (2H, dd, J = 12.9, 2.3 Hz), 2.14-2.29 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.52-2.73 (4H, m), 3.17-3.46 (2H, m), 3.81-4.00 (3H, m), 4.06 (1H, dd, J = 7.6, 6.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0480】

実施例114

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド コハク酸塩

コハク酸 (36.9 mg, 0.31 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド (100 mg, 0.31 mmol) を60 で加えた。反応混合物を、室温で1時間撹拌し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (2 mL) とエタノール EtOH (0.5 mL) を加え、さらに酢酸エチル (2 mL) を加えた。析出物をろ取し、標題化合物 (105 mg) を得た。得られた標題化合物 (105 mg) をエタノール (0.8 mL) と酢酸エチル (1.2 mL) から再結晶し、標題化合物 (62.0 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.06-0.19 (2H, m), 0.34-0.49 (2H, m), 0.78-1.15 (3H, m), 1.41-1.61 (2H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.32-2.43 (5H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.75-4.01 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0481】

実施例115

10

20

30

40

50

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド フマル酸塩

フマル酸(42.7 mg, 0.37 mmol)のエタノール (1 mL) 溶液に、5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド (118 mg, 0.37 mmol) の酢酸エチル(3 mL) 溶液を60 で加えた。反応混合物に酢酸エチル (2 mL) を加え、室温で攪拌し、析出物をろ取り、標題化合物 (122 mg)を得た。得られた標題化合物 (122 mg) をエタノール (1.08 mL)と酢酸エチル (1.8 mL)から再結晶し、 標題化合物(85 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.06-0.17 (2H, m), 0.36-0.48 (2H, m), 0.82-1.18 (3H, m), 1.52 (2H, qd, J = 11.9, 4.4 Hz), 1.66-1.80 (2H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 3.36 (2H, td, J = 11.5, 1.9 Hz), 3.75-4.01 (3H, m), 6.59 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0482】

実施例116

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド リン酸塩

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド (100 mg) とエタノール (4 mL) の混合物に1 mol/lリン酸水溶液 (0.329 mL) を室温にて加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体をろ取り、エタノール/水/ジイソプロピルエーテルから結晶化して標題化合物 (97.0 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.90-1.12 (2H, m), 1.52-1.74 (2H, m), 1.77-1.94 (2H, m), 1.95-2.21 (3H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.34-3.50 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.98-8.04 (1H, m).

【0483】

実施例117

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド コハク酸塩

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド (100 mg) と酢酸エチル (4 mL) の混合物に、コハク酸 (35.3 mg) とエタノール (1 mL) の混合物を70 にて加え、室温で2時間攪拌した。析出した固体をろ取り、エタノール/水/ジイソプロピルエーテルから結晶化して標題化合物 (78.2 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.83-1.02 (2H, m), 1.49-1.82 (4H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.40 (4H, s), 2.62 (3H, s), 3.31 (2H, dt, J = 15.52, 7.76 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.14 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.14 Hz), 10.00 (2H, brs).

【0484】

実施例118

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 硫酸塩

A) 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (13.3 g)、THF (120 mL) およびメタノール (120 mL) の懸濁液に、室温にてトリエチルアミン (15.7 mL)、トリエチル オルトホルマー ト (8.32 mL)、シクロブタノン (3.39 mL) を加え、室温で終夜攪拌し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (2.14 g) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を0 にて加え、0 で30分間攪拌した。有機溶媒を減圧

10

20

30

40

50

下留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とTHFを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、標題化合物（6.35 g）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 335.0.

【 0 4 8 5 】

B) 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 硫酸塩

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド（9.51 g）とTHF（150 mL）の混合物に、室温にて10% 硫酸水溶液（27.4 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（100 mL）を加え、さらに1時間撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体（10.8 g）を65 にエタノール（100 mL）と水（65 mL）に溶解させ、65 で30分撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル（250 mL）を滴下した。反応混合物をゆっくり室温まで冷却し、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄して、標題化合物（9.46 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.21-1.32 (1H, m), 1.42 (1H, ddd, $J = 10.22, 6.06, 4.54$ Hz), 1.74-1.92 (2H, m), 2.06-2.31 (4H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.84 (1H, dt, $J = 7.48, 4.02$ Hz), 3.87 (1H, quin, $J = 8.05$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.14$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 1.14$ Hz).

【 0 4 8 6 】

実施例119

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩（650 mg）に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物（523 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.82-1.00 (2H, m), 1.48-1.88 (5H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.20-3.41 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J = 1.14$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.14$ Hz).

【 0 4 8 7 】

実施例120

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩（600 mg）に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物（520 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.06-0.17 (2H, m), 0.42-0.55 (2H, m), 0.86-1.04 (2H, m), 1.10-1.22 (1H, m), 1.44-1.57 (2H, m), 1.91-2.13 (3H, m), 2.37-2.50 (1H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.93-4.05 (2H, m), 4.06-4.25 (1H, m), 5.62-5.77 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

【 0 4 8 8 】

実施例121および122の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例121

4-((1S,2R)-2-((シクロブチルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例122

10

20

30

40

50

4-((1S,2R)-2-((シクロブチルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

【0489】

実施例123

4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

A) メチル 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート

メチル 4-(trans-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (8 g) をSFC (カラム: CHIRALPAK AD、20 mmID×250 mmL、ダイセル製、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 900/100) にて分取し、得られた画分を減圧濃縮することにより、メチル 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短) (3.68 g) とメチル 4-((1R,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長) (3.72 g) を得た。

10

メチル 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 短)

HPLC保持時間 4.834分 (カラム: CHIRALPAK ADH、4.6 mmID×150 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 900/100、流速: 2.5 mL/min、温度: 35、検出: UV220 nm、濃度: 0.5 mg/mL、注入量: 0.005 mL)。

20

MS: [M-tBu+2H]⁺ 256.1.

メチル 4-((1R,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (光学異性体、保持時間 長)

HPLC保持時間 6.885分 (カラム: CHIRALPAK ADH、4.6 mmID×150 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 900/100、流速: 2.5 mL/min、温度: 35、検出: UV220 nm、濃度: 0.5 mg/mL、注入量: 0.005 mL)。

MS: [M-tBu+2H]⁺ 256.1.

【0490】

B) 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸

30

メチル 4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (3.2 g) をメタノール (20 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 mL) を 0 にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に 1 mol/L塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (3.06 g) を得た。

MS: [M-H]⁻ 296.0.

【0491】

C) tert-ブチル ((1R,2S)-2-(2-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート

40

4-((1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (3.06 g)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン 塩酸塩 (1.37 g)、およびトリエチルアミン (5.73 mL) をDMF (30 mL) に溶解し、0-(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 ヘキサフルオロリン酸塩 (4.69 g) を加え、40 にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (3.7 g) を得た。

MS: [M+H]⁺ 377.1

50

【 0 4 9 2 】

D) 4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

tert-ブチル ((1R,2S)-2-(2-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバマート (3.7 g) の酢酸エチル (45 mL) およびメタノール (25 mL) の懸濁液に、0 で 4 mol/L 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (49.1 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (3 g) を得た。

MS: $[M+H-2HCl]^+$ 277.1.

【 0 4 9 3 】

E) 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (3 g) のメタノール (40 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (2.99 mL, 21.5 mmol)、トリメトキシメタン (1.90 mL, 17.2 mmol)、シクロブタノン (0.77 mL, 10.3 mmol) を室温下に加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、-40 で冷却下、水素化ホウ素ナトリウム (487 mg) を加えた。反応混合物を -40 で 1 時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (2 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 331.1.

【 0 4 9 4 】

F) 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

4N 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (6.08 mL, 24.33 mmol) を 4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド (2.68 g, 8.11 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に 0 で加えた。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄し白色固体を得た。得られた白色固体をエタノール、水、酢酸エチルから再結晶を行い、標題化合物 (1.920 g) の白色固体を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.10-1.26 (1H, m), 1.51-1.55 (1H, m), 1.66-1.94 (2H, m), 2.14-2.36 (4H, m), 2.39-2.50 (4H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.70-3.93 (4H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.92 (1H, s), 9.68 (2H, brs), 10.33 (1H, s).

【 0 4 9 5 】

実施例124および125の化合物は、本明細書に記載された製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができた。

実施例124

4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例125

5-((1S,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド 塩酸塩

【 0 4 9 6 】

実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【 0 4 9 7 】

【表 1 - 1】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
1	4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	295.0
2	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	349.1
3	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		HCl	353.1
4	5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		HCl	299.1
5	4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-ナフトアミド		2HCl	325.1
6	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-ナフトアミド		HCl	421.1

【 0 4 9 8 】

【表 1 - 2】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
7	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-ナフトアミド		2HCl	379.2
8	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	413.2
9	7-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド		2HCl	317.0
10	7-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド		2HCl	371.1
11	7-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド		HCl	391.2
12	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-7-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド		HCl	435.2

【 0 4 9 9 】

【表 1 - 3】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
13	5-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-メチルニコチンアミド		2HCl	310.2
14	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-メチルニコチンアミド		2HCl	364.2
15	3-(trans-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ナフトアミド		2HCl	325.1
16	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-1-ナフトアミド		2HCl	423.2
17	4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		1/2 フマル 酸塩	349.1
18	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド		フマル 酸塩	369.1

【 0 5 0 0 】

【表 1 - 4】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
19	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	335.1
20	5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	391.1
21	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	399.2
22	4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	331.3
23	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	335.1
24	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	399.2

【 0 5 0 1 】

【表 1 - 5】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
25	4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	277.1
26	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	349.1
27	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	335.1
28	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	355.2
29	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	385.1
30	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	355.2

【 0 5 0 2 】

【表 1 - 6】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
31	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	385.1
32	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	321.1
33	5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	335.1
34	5-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	317.2
35	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チアゾール-2-カルボキサミド		HCl	356.2
36	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	355.1

【 0 5 0 3 】

【表 1 - 7】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
37	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	335.1
38	N-シクロペンチル-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	335.1
39	N-シクロペンチル-5-((1S,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	335.1
40	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	379.1
41	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-((1S,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	379.1
42	5-((1R,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	321.1

【 0 5 0 4 】

【表 1 - 8】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
43	5-((1S,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	321.1
44	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-((1R,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	385.0
45	5-((1R,2R)-2-(cis-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド または 5-((1R,2R)-2-(trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	398.1
46	5-((1R,2R)-2-(cis-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド または 5-((1R,2R)-2-(trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	398.1

【 0 5 0 5 】

【表 1 - 9】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
47	5-((1R,2R)-2-((4,4-ジフル オロシクロヘキシル)アミノ) シクロプロピル)-N-(テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオフェン-3-カルボキサミ ド		HCl	385.0
48	5-((1R,2R)-2-((1-シクロプ ロピルピペリジン-4-イル) アミノ)シクロプロピル)-N- (5-メチル-1,3,4-チアジアゾ ール-2-イル)チオフェン-3- カルボキサミド		2HCl	403.9
49	N-(5-メチル-1,3,4-チアジ アゾール-2-イル)-5- ((1R,2R)-2-(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イルアミノ)シ クロプロピル)チオフェン-3- カルボキサミド		HCl	364.9
50	N-(2-メチル-1,3-チアゾー ル-5-イル)-5-((1R,2R)-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イルアミノ)シクロプロピル) チオフェン-3-カルボキサミ ド		HCl	364.0
51	N-(4,4-ジフルオロシクロヘ キシル)-5-((1R,2R)-2-((テ トラヒドロ-2H-ピラン-4-イ ルメチル)アミノ)シクロプロ ピル)チオフェン-3-カルボ キサミド		HCl	399.0
52	5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ)シクロプロピル)-N- (1-(2,2,2-トリフルオロエチ ル)ピペリジン-4-イル)チオ フェン-3-カルボキサミド		HCl	446.1

【 0 5 0 6 】

【表 1 - 10】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
53	N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド		2HCl	378.0
54	N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド		2HCl	375.0
55	N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド		2HCl	375.1
56	N-シクロプロピル-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド		HCl	321.0
57	4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		HCl	335.0
58	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド		HCl	379.1

【 0 5 0 7 】

【表 1 - 1 1】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
59	4-(trans-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	404.2
60	3-(4-((((1R,2R)-2-(4-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸		3HCl	450.0
61	4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	317.1
62	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	317.0
63	4-(trans-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		HCl	321.0
64	4-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		HCl	321.0

【 0 5 0 8 】

【表 1 - 1 2】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
65	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド		HCl	369.1
66	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	413.1
67	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	399.0
68	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	335.1
69	5-(trans-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	349.0
70	2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(trans-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	393.0

【 0 5 0 9 】

【表 1 - 13】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
71	5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	321.0
72	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1S,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	377.0
73	4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	321.0
74	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1R,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	379.0
75	4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	321.0
76	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	321.0

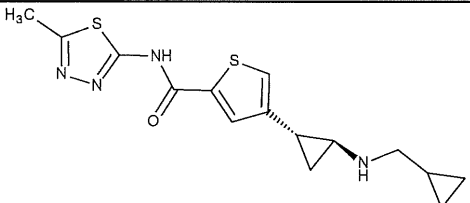
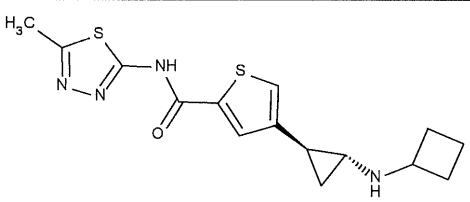
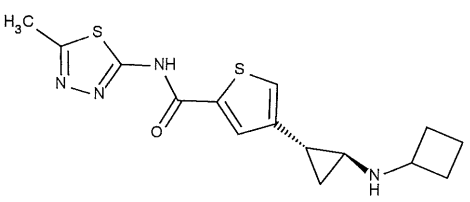
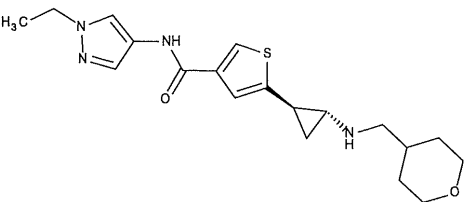
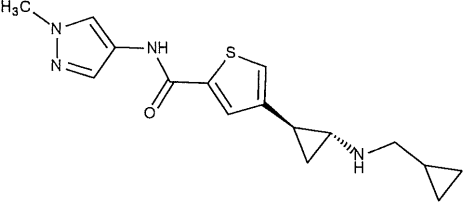
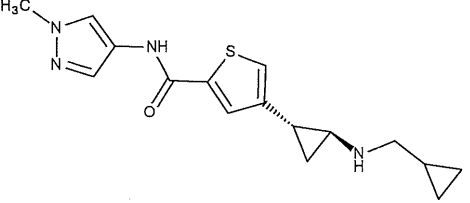
【 0 5 1 0 】

【表 1 - 1 4】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
77	4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	321.0
78	4-((1S,2R)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	404.0
79	4-((1R,2S)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	404.0
80	5-((1R,2R)-2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	424.0
81	N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	362.0
82	4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	335.0

【 0 5 1 1 】

【表 1 - 15】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
83	4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	335.0
84	4-((1S,2R)-2-((シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	335.0
85	4-((1R,2S)-2-((シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	335.0
86	N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド		2HCl	375.1
87	4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	317.1
88	4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		2HCl	317.1

【 0 5 1 2 】

【表 1 - 16】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
89	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	317.1
90	4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	317.0
91	5-((1R,2R)-2-((1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	426.1
92	5-((1R,2R)-2-((1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	452.1
93	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-((1S,2R)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	399.0

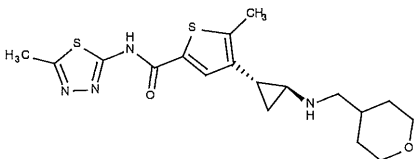
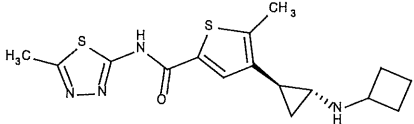
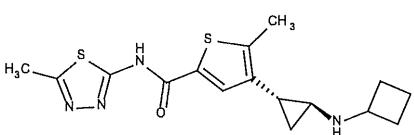
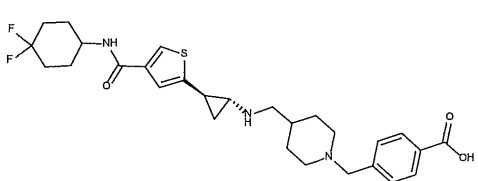
【 0 5 1 3 】

【表 1 - 17】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
94	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-((1R,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	399.0
95	4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	349.0
96	4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		フマル酸塩	349.0
97	5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1S,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	391.0

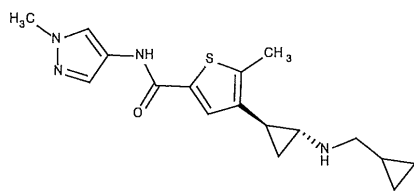
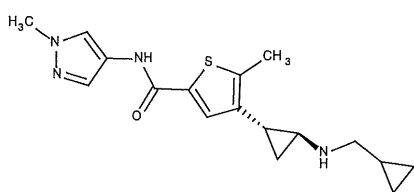
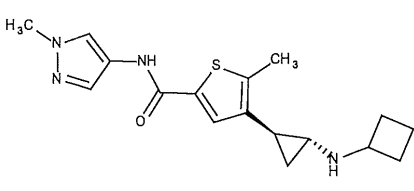
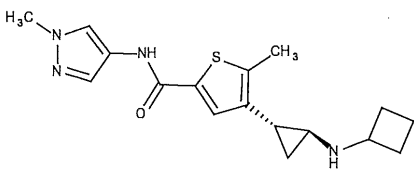
【 0 5 1 4 】

【表 1 - 18】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
98	5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-((1R,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	391.0
99	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	349.0
100	4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	349.0
101	4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸		2HCl	532.1

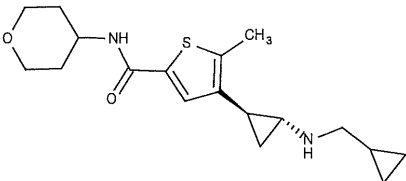
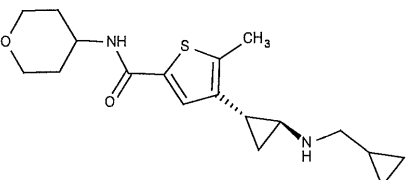
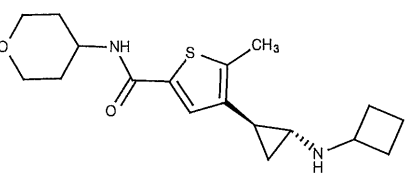
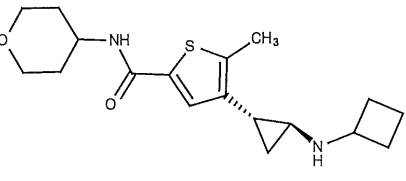
【 0 5 1 5 】

【表 1 - 19】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
102	4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	331.1
103	4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	331.1
104	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	331.1
105	4-((1R,2S)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	331.1

【 0 5 1 6 】

【表 1 - 20】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
106	4-((1S,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	335.0
107	4-((1R,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	335.0
108	4-((1S,2R)-2-((シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	335.0
109	4-((1R,2S)-2-((シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	335.0

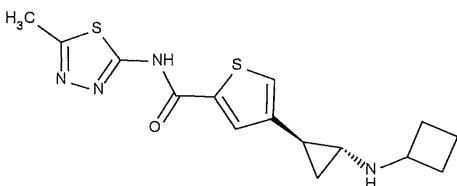
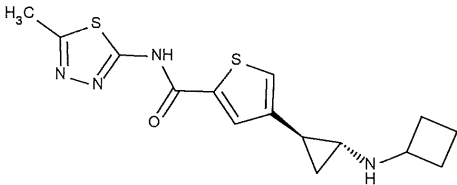
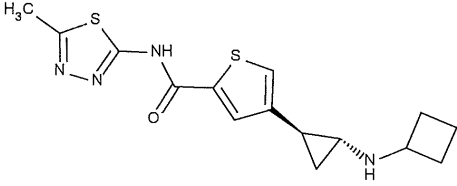
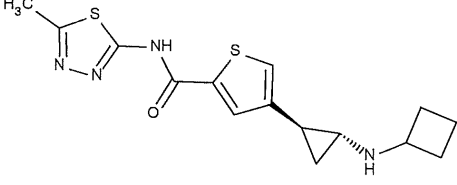
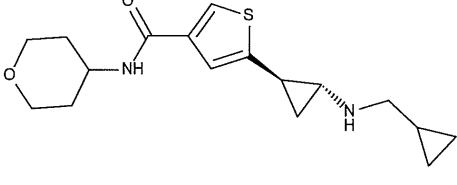
【 0 5 1 7 】

【表 1 - 2 1】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
110	4-((((1R,2R)-2-(4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル)-2-チエニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)安息香酸		HCl	435.0
111	5-(((1R,2R)-2-(((5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド		2HCl	398.0
112	5-(((1R,2R)-2-((シクロブチルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	335.1
113	5-(((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		L-リンド酸塩	321.2
114	5-(((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		コハク酸塩	321.2
115	5-(((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		フマル酸塩	321.1

【 0 5 1 8 】

【表 1 - 2 2】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
116	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジazol-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		H ₃ PO ₄	335.1
117	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジazol-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		コハク酸 塩	335.1
118	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジazol-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド		H ₂ SO ₄	335.1
119	4-((1S,2R)-2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジazol-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド			335.0
120	5-((1R,2R)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド			321.1

【 0 5 1 9 】

10

20

30

【表 1 - 2 3】

実施例 番号	IUPAC 名	構造	塩	MS
121	4-((1S,2R)-2-((シクロブチルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	345.1
122	4-((1S,2R)-2-((シクロブチルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	349.1
123	4-((1S,2R)-2-((シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		HCl	331.2
124	4-((1S,2R)-2-アミノシクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド		2HCl	281.1
125	5-((1S,2S)-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド		HCl	321.2

【 0 5 2 0 】

式 (I) で表される化合物の他の好適な具体例としては、下記の実施例に示す化合物、およびその光学活性体、ならびにその光学活性体の混合物が挙げられる。下記の実施例に示す化合物、およびその光学活性体、ならびにその光学活性体の混合物は、前記の製造法、実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って製造することができる。シクロプロパン環上の置換基の相対配置はcisまたはtransであり、好ましくはtransである。

【 0 5 2 1 】

10

20

30

40

50

実施例A1

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A2

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A3

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A4

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

10

実施例A5

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-シクロペンチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例A6

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A7

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

20

実施例A8

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A9

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A10

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

30

【 0 5 2 2 】

実施例A11

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A12

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A13

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

40

実施例A14

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A15

N-シクロペンチル-4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A16

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例A17

50

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A18

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A19

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A20

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(オキセタン-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

10

【 0 5 2 3 】

実施例A21

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A22

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A23

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-2-チエニル)チオフエン-2-カルボキサミド

20

実施例A24

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(ピリジン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A25

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A26

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

30

実施例A27

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチルオキセタン-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A28

N-シクロプロピル-4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A29

N-シクロペンチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A30

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

40

【 0 5 2 4 】

実施例A31

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A32

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A33

50

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A34

N-シクロペンチル-4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A35

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A36

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

10

実施例A37

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A38

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A39

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

20

実施例A40

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

【 0 5 2 5 】

実施例A41

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A42

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

30

実施例A43

N-シクロペンチル-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A44

4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A45

N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A46

40

N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A47

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A48

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A49

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-

50

4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A50

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

【0526】

実施例A51

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A52

N-シクロペンチル-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

10

実施例A53

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A54

N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A55

N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

20

実施例A56

N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A57

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A58

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A59

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

30

実施例A60

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

【0527】

実施例A61

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例A62

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

40

【0528】

実施例B1

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

実施例B2

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

実施例B3

50

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例B4

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B5

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-シクロペンチル-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例B6

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

10

実施例B7

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B8

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B9

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

20

実施例B10

4-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

【 0 5 2 9 】

実施例B11

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B12

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

30

実施例B13

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例B14

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例B15

N-シクロペンチル-4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例B16

40

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B17

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B18

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B19

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チア

50

ゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例B20

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(オキセタン-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

【 0 5 3 0 】

実施例B21

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

実施例B22

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

10

実施例B23

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-2-チエニル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例B24

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(ピリジン-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例B25

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

20

実施例B26

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例B27

4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(3-メチルオキセタン-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例B28

N-シクロプロピル-4-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

実施例B29

N-シクロペンチル-5-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

30

実施例B30

5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド

【 0 5 3 1 】

実施例B31

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例B32

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

40

実施例B33

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

実施例B34

N-シクロペンチル-4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

実施例B35

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオ

50

ロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例B36

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B37

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B38

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

10

実施例B39

4-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B40

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

【 0 5 3 2 】

実施例B41

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

20

実施例B42

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B43

N-シクロペンチル-5-メチル-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B44

5-メチル-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B45

30

5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B46

5-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B47

5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B48

5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

40

実施例B49

5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B50

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド

【 0 5 3 3 】

実施例B51

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチ

50

ル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B52

N-シクロペンチル-5-メチル-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B53

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B54

5-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

10

実施例B55

5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B56

5-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

実施例B57

5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-4-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) シクロプロピル) チオフェン-2-カルボキサミド

20

【 0 5 3 4 】

実施例C1

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C2

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C3

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

30

実施例C4

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C5

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-シクロペンチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例C6

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C7

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

40

実施例C8

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C9

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル) チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C10

5-(2-(シクロブチルアミノ) シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) チオ

50

フェン-3-カルボキサミド

【 0 5 3 5 】

実施例C11

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C12

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C13

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

10

実施例C14

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C15

N-シクロペンチル-5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C16

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

20

実施例C17

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C18

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C19

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C20

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(オキセタン-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

30

【 0 5 3 6 】

実施例C21

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C22

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C23

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-2-チエニル)チオフェン-3-カルボキサミド

40

実施例C24

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C25

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例C26

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-(トリフルオロメチル)-1,3

50

,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C27

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチルオキセタン-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C28

N-シクロプロピル-5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C29

N-シクロペンチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

10

実施例C30

N-(2-メチル-1,3-チアジアゾール-5-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 3 7 】

実施例C31

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C32

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

20

実施例C33

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C34

N-シクロペンチル-5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C35

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C36

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

30

実施例C37

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C38

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C39

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアジアゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

40

実施例C40

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 3 8 】

実施例C41

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C42

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル

50

)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C43

N-シクロペンチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C44

5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C45

N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

10

実施例C46

N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C47

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C48

N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C49

20

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C50

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 3 9 】

実施例C51

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C52

30

N-シクロペンチル-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C53

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C54

N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C55

N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

40

実施例C56

N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例C57

N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 0 】

実施例D1

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2

50

-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D2

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D3

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D4

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

10

実施例D5

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-シクロペンチル-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D6

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D7

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D8

20

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D9

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D10

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 1 】

実施例D11

30

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D12

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D13

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D14

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

40

実施例D15

N-シクロペンチル-5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D16

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D17

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

50

実施例D18

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D19

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D20

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(オキセタン-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 2 】

10

実施例D21

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D22

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D23

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-2-チエニル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D24

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

20

実施例D25

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D26

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D27

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(3-メチルオキセタン-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

30

実施例D28

N-シクロプロピル-5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D29

N-シクロペンチル-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D30

2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

40

【 0 5 4 3 】

実施例D31

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D32

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D33

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

50

実施例D34

N-シクロペンチル-5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D35

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例D36

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D37

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D38

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D39

5-(2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D40

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 4 】

実施例D41

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D42

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D43

N-シクロペンチル-2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D44

2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D45

2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D46

2-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D47

2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D48

2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D49

2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例D50

10

20

30

40

50

N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 5 】

実施例D51

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D52

N-シクロペンチル-2-メチル-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D53

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D54

2-メチル-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D55

2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D56

2-メチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D57

2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-5-(2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D58

5-(2-(シクロブチルアミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D59

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D60

2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 6 】

実施例D61

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例D62

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D63

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例D64

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 7 】

実施例E1

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾ

10

20

30

40

50

ール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例E2

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例E3

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例E4

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

10

実施例E5

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例E6

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例E7

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例E8

20

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例E9

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例E10

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

【 0 5 4 8 】

実施例E11

30

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例E12

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例E13

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

実施例E14

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

40

実施例E15

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

実施例E16

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

実施例E17

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-カルボキサミド

50

実施例E18

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E19

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E20

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

【 0 5 4 9 】

10

実施例E21

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E22

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E23

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E24

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

20

実施例E25

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E26

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例E27

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

30

実施例E28

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E29

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E30

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

40

【 0 5 5 0 】

実施例E31

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例E32

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E33

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

50

実施例E34

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例E35

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例E36

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E37

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E38

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例E39

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例E40

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

【 0 5 5 1 】

実施例E41

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E42

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例E43

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例E44

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E45

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E46

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

実施例E47

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例E48

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E49

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E50

10

20

30

40

50

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

【 0 5 5 2 】

実施例E51

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E52

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E53

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E54

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E55

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E56

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E57

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E58

4-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E59

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E60

5-(2-((3-アミノシクロブチル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

【 0 5 5 3 】

実施例E61

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E62

4-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E63

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E64

5-(2-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E65

4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E66

10

20

30

40

50

4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

実施例E67

5-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E68

5-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E69

4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

10

実施例E70

4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

【 0 5 5 4 】

実施例E71

5-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-2-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

実施例E72

5-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド

20

【 0 5 5 5 】

試験例 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

(1) TEV Protease切断配列を有するGST-Tag付き発現ベクターの構築

TEV Protease切断配列を有するGST-Tag付き発現ベクターの構築は、連続した2回のPCR法により行った。まずpGEX6P1 (GEヘルスケア) を鋳型として、2個のプライマー GST-Sw-F :

30

5' -AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

〔配列番号 1〕

GST-Tv-R1:

5' -CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG-3'

〔配列番号 2〕

及びPrimeStar GXL DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いてPCRを行った。鋳型DNA 0.5 μ L、PrimeStar GXL DNA Polymerase添付 Buffer 10 μ L、2.5 mM dNTP溶液4 μ L、10 μ Mプライマー溶液各1.5 μ L、PrimeStar GXL DNA Polymerase 1 μ L、滅菌蒸留水31.5 μ Lを混合した。PCRでは98 $^{\circ}$ Cで1分間の反応後、98 $^{\circ}$ Cで10秒、65 $^{\circ}$ Cで5秒、72 $^{\circ}$ Cで25秒のサイクルを35回繰り返した後、72 $^{\circ}$ Cで1分間の反応を行った。次に得られたPCR産物を鋳型として、2個のプライマー

40

GST-Sw-F :

5' -AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

〔配列番号 1〕

GST-Tv-R2:

5' -ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

〔配列番号 3〕

及びPrimeStar GXL DNA Polymeraseを用いてPCRを行った。鋳型DNA 0.5 μ L、PrimeStar GXL DNA Polymerase添付 Buffer 10 μ L、2.5 mM dNTP溶液4 μ L、10 μ Mプライマー溶液各1.5 μ L、PrimeStar GXL DNA Polymerase 1 μ L、滅菌蒸留水31.5 μ Lを混合した。PCR

50

では98℃で1分間の反応後、98℃で10秒、65℃で5秒、72℃で25秒のサイクルを25回繰り返した後、72℃で1分間の反応を行った。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、GST遺伝子を一部含む約0.3 kbpのDNA断片をゲルから回収した。回収したDNA断片を、制限酵素Swa I (New England Biolabs) 及びBam HI (タカラバイオ) で切断後、pGEX6P1のSwa I/Bam HI部位に挿入することにより発現ベクターpGEX7V1を作製した。

【0556】

(2) ヒトLSD1 (AOF2) cDNAのクローニング

ヒトLSD1 cDNAのクローニングは、脳のcDNA Library (タカラバイオ) を鋳型として2個のプライマー

hLSD1-NheI-ko-F:

5' -TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGCGGCAGC-3'

〔配列番号4〕

hLSD1-St-NotI-R:

5' -TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

〔配列番号5〕

及びPyrobest DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いたPCR法により行った。鋳型DNA 0.5 µL、Pyrobest DNA Polymerase添付 Buffer 5 µL、2.5 mM dNTP溶液4 µL、10 µMプライマー溶液各2.5 µL、Pyrobest DNA Polymerase 0.5 µL、滅菌蒸留水35 µLを混合した。PCRは98℃で1分間の反応後、98℃で10秒、68℃で5秒、72℃で2.5分のサイクルを35回繰り返した後、72℃で1分間の反応を行った。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、ヒトLSD1 cDNAを含む約2.5 kbpのDNA断片をゲルから回収した。回収したDNA断片を、制限酵素Nhe I 及びNot I (タカラバイオ) で切断後、pcDNA3.1(+) (Invitrogen) のNhe I/Not I部位に挿入することにより発現プラスミドpcDNA3.1/hLSD1を作製した。

【0557】

(3) ヒトLSD1(172-833)の大腸菌での発現プラスミドの構築

ヒトLSD1(172-833)を大腸菌で発現させるためのプラスミドは、pcDNA3.1/hLSD1を鋳型として2個のプライマー

hLSD1-172aa-BglII-F:

5' -ATAATAAGATCTTCGGGTGTGGAGGGCGCAGCTT-3'

〔配列番号6〕

hLSD1-833aa-St-NotI-R:

5' -ATAATAGCGGCCCATGGCCCCCAAACTGGTCTGCA-3'

〔配列番号7〕

及びPrimeStar MAX DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いたPCR法により行った。鋳型DNA 1 µL、PrimeStar MAX DNA Polymerase Enzyme PreMix 25 µL、10 µMプライマー溶液各1.5 µL、滅菌蒸留水21 µLを混合した。PCRは98℃で1分間の反応後、98℃で10秒、68℃で8秒のサイクルを25回繰り返した後、72℃で1分間の反応を行った。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、ヒトLSD1(172-833)cDNAを含む約2 kbpのDNA断片をゲルから回収した。回収したDNA断片を、制限酵素Bgl II 及びNot I (タカラバイオ) で切断後、pGEX7V1のBam HI/Not I部位に挿入することにより発現プラスミドpGEX7V1/GST-hLSD1(172-833)を作製した。

【0558】

(4) LSD1の調製

発現プラスミドpGEX7V1/GST-hLSD1(172-833)を用いて大腸菌C43(DE3) pLysSを形質転換した。得られた組換え大腸菌を100 mg/Lアンピシリン及び35 mg/Lクロラムフェニコールを添加したTB培地(1.2% トリプトン、2.4% 酵母エキス、0.4% グリセロール、17 mM リン酸2水素カリウム及び72 mM リン酸2水素カリウム)に接種し、37℃で培養を行った。濁度が500クレットユニットに達した時点で培養温度を16℃に変更し、終濃度0.5 mMのIPTG (Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside)を加え発現誘導を行い、さらに14時間培養を行った。培養液を6,000gで15分間遠心分離し、大腸菌ペレットを回収した。

【 0 5 5 9 】

培養液量12 L分の大腸菌ペレットを1000 mLのPBS(免疫生物研究所), 0.15 M NaCl, 5%(V/V) Glycerol (Buffer A)に懸濁し、5000 units Benzonase(メルク社), 1000 mg Lysozyme, 10 tablets Protease Inhibitor(Roche)を添加した。プランソン社超音波破碎機を用いて3分間超音波破碎を行った後に33,000g、60分間遠心分離を行い、上清を回収した。予め0.1 M Tris (pH 8.0), 0.15 M NaCl, 5%(V/V) Glycerol (Buffer B)で平衡化したGSTrap 4B 5 mLカラム(GEヘルスケア社)2本に負荷し、各30 mLのBuffer Bで洗浄した。それぞれのカラムより13 mLの終濃度20 mM GSHを添加したBuffer BでGST-hLSD1(172-833)を溶出した後、予めBuffer Bで平衡化したHiLoad 26/60 Superdex 200pgカラム(GEヘルスケア社)2本に負荷し、380 mLのBuffer Bを用いて溶出を行った。合計60 mLのGST-hLSD1(172-833)含有画分を20 mM Tris (pH 8.0) (Buffer C)で5倍希釈後、予めBuffer Cで平衡化したMono Q 10/100 GLカラム(GEヘルスケア社)に負荷し、0-500 mM NaClグラジエント溶出を行って、精製GST-hLSD1(172-833)を得た。約34 mgのGST-hLSD1(172-833)に対して3.4 mgのHis-TEVプロテアーゼを加え、50 mM Tris (pH 8.0), 0.5 mM EDTA, 1 mM DTT下で4、16時間処理することによりGSTタグの切断を行った。予め、終濃度20 mM Imidazoleを添加したBuffer Aで平衡化したNi-NTA Superflow Cartridges 1 mL(QIAGEN社)、GSTrap 4B 5 mLカラム(GEヘルスケア社)の連結カラムに切断反応後の反応液を負荷し、GSTタグが除去されたhLSD1(172-833)を含む素通り画分を回収した。AmiconUltra 15(MWCO 30K)(日本ミリポア社)を用いて10 mLまで濃縮し、Buffer Aで平衡化したHiLoad 26/60 Superdex 200pgカラム(GEヘルスケア社)により精製を行い、8.4 mgのhLSD1精製品を得た。hLSD1のたん白質濃度はウシ血清アルブミンをスタンダードとしてBCA Protein Assay Kit(サーモサイエントフィック社)により測定した。

10

20

【 0 5 6 0 】

(5) LSD1阻害活性の測定

LSD1酵素を含む反応溶液(50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 0.1% BSA, 1 mM DTT)にDMSOに溶解した供試化合物を添加した後、室温で60分間反応させた。Biotin-histone H3 mono methylated K4 peptide溶液(NH₂-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Biotin)-CONH₂)を添加することにより反応を開始した。室温で5分間反応させた後、2-PCPA溶液を添加することで反応を停止した。さらに、ユーロピウム標識した抗ヒストンH3抗体(和光純薬)とStreptavidin-XL665 (Cisbio)を含む検出溶液(800 mM フッ化カリウム, 0.1% BSA)を添加し、60分間放置した後、Envision(パーキンエルマー)で時間分解蛍光値(excitation 320 nm、emission 615 nm、665 nm)を測定した。供試化合物のLSD1に対する阻害率(%)は、下記の式にて算出した。

30

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (\text{供試化合物のカウント} - \text{ブランク}) \div (\text{コントロール} - \text{ブランク})) \times 100$$

化合物非添加条件のLSD1酵素反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにLSD1酵素非添加条件でのカウントをブランクと表記した。阻害率50%を示す濃度をIC₅₀値とした。結果を表2に示す。

【 0 5 6 1 】

試験例 2

40

(1) MAO-A阻害活性の測定

以下に記載のMAO-A阻害活性評価は、プロメガ社のMAO-Glo(登録商標) Assayのプロトコールに従った。

MAO-A酵素(シグマアルドリッチ)を含む反応溶液(100 mM HEPES (pH 7.5), 5% glycerol)にDMSOに溶解した供試化合物を添加した後、室温で15分間反応させた。MAO substrate(プロメガ)を添加することにより反応を開始した。室温で60分間反応させた後、Luciferine detection reagent(プロメガ)を添加することで反応を停止した。攪拌しつつ、室温で20分間反応させた後、Envision(パーキンエルマー)で発光値を測定した。供試化合物のMAO-Aに対する阻害率(%)は、下記の式にて算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (\text{供試化合物のカウント} - \text{ブランク}) \div (\text{コントロール} - \text{ブランク}))$$

50

× 100

化合物非添加条件のMAO-A酵素反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにMAO-A酵素非添加条件でのカウントをブランクと表記した。阻害率50%を示す濃度をIC₅₀値とした。結果を表2に示す。

【0562】

(2) MAO-B阻害活性の測定

以下に記載のMAO-B阻害活性評価は、プロメガ社のMAO-Glo (登録商標) Assayのプロトコールに従った。

MAO-B酵素 (シグマアルドリッチ) を含む反応溶液 (100 mM HEPES (pH 7.5), 5% glycerol, 10% DMSO) にDMSOに溶解した供試化合物を添加した後、室温で15分間反応させた。MAO substrate (プロメガ) を添加することにより反応を開始した。室温で60分間反応させた後、Luciferine detection reagent (プロメガ) を添加することで反応を停止した。攪拌しつつ、室温で20分間反応させた後、Envision (パーキンエルマー) で発光値を測定した。供試化合物のMAO-Bに対する阻害率 (%) は、下記の式にて算出した。

阻害率 (%) = (1 - (供試化合物のカウント - ブランク) ÷ (コントロール - ブランク)) × 100

化合物非添加条件のMAO-B酵素反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにMAO-B酵素非添加条件でのカウントをブランクと表記した。阻害率50%を示す濃度をIC₅₀値とした。結果を表2に示す。

【0563】

10

20

【表 2 - 1】

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
1	1.3	>100	>100
2	0.33	>100	>100
3	0.29	>100	>100
4	1.7	>100	>100
5	4.6	>100	>100
6	0.11	>100	>100
7	0.26	82	>100
8	0.25	>100	>100
9	3.0	>100	>100
10	0.23	>100	>100
11	0.18	>100	>100
12	<0.1	>100	>100
13	12	>100	93
14	2.4	>100	28
15	0.73	89	66
16	<0.1	>100	>100
17	0.22	>100	>100
18	0.26	>100	>100
19	0.65	>100	>100
20	<0.1	>100	>100
21	0.23	>100	88
22	0.14	>100	>100
23	<0.1	>100	>100
24	<0.1	>100	>100
25	3.0	>100	>100
26	0.50	>100	>100
27	0.33	>100	>100
28	<0.1	>100	>100
29	0.40	>100	>100
30	<0.1	>100	>100

10

20

30

40

【 0 5 6 4 】

【表 2 - 2】

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
31	<0.1	>100	>100
32	<0.1	>100	>100
33	<0.1	>100	>100
34	<0.1	>100	>100
35	0.68	>100	>100
36	3.8	22	6.0
37	99	85	90
38	<0.1	>100	>100
39	<0.1	23	>100
40	<0.1	>100	>100
41	<0.1	67	>100
42	<0.1	>100	>100
43	0.13	>100	>100
44	<0.1	>100	100
45	<0.1	>100	>100
46	<0.1	>100	>100
47	<0.1	>100	>100
48	<0.1	31	>100
49	<0.1	>100	>100
50	<0.1	>100	>100
51	<0.1	>100	>100
52	<0.1	>100	>100
53	<0.1	61	96
54	<0.1	>100	>100
55	<0.1	>100	>100
56	<0.1	>100	>100
57	0.44	>100	>100
58	<0.1	>100	>100
59	<0.1	>100	>100
60	<0.1	>100	>100

10

20

30

40

【 0 5 6 5 】

【表 2 - 3】

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
61	<0.1	>100	>100
62	<0.1	>100	>100
63	0.32	>100	>100
64	0.30	>100	>100
65	<0.1	25	>100
66	<0.1	98	>100
67	0.10	76	>100
68	0.14	>100	>100
69	<0.1	33	>100
70	<0.1	10	23
71	<0.1	>100	>100
72	<0.1	>100	>100
73	0.58	>100	>100
74	<0.1	>100	>100
75	0.34	>100	>100
76	0.20	>100	>100
77	0.36	>100	>100
78	<0.1	>100	>100
79	0.27	>100	>100
80	<0.1	>100	>100
81	<0.1	36	>100
82	0.24	>100	>100
83	0.28	>100	>100
84	0.23	>100	>100
85	0.81	>100	>100
86	<0.1	87	>100
87	0.18	>100	>100
88	<0.1	>100	>100
89	<0.1	>100	>100
90	0.10	>100	>100

10

20

30

40

【 0 5 6 6 】

【表 2 - 4】

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
91	<0.1	>100	>100
92	<0.1	>100	>100
93	0.16	>100	>100
94	0.21	>100	>100
95	0.18	>100	>100
96	0.59	>100	>100
97	<0.1	>100	>100
98	0.27	>100	>100
99	<0.1	>100	>100
100	0.82	>100	>100
101	<0.1	>100	>100
102	0.21	>100	>100
103	0.15	>100	>100
104	<0.1	>100	>100
105	0.21	>100	>100
106	0.44	>100	>100
107	1.40	>100	>100
108	0.34	>100	>100
109	2.30	>100	>100
110	<0.1	49	>100
111	0.10	61	>100
112	<0.1	>100	>100
113	<0.1	>100	>100
114	<0.1	>100	>100
115	<0.1	>100	>100
116	0.29	>100	>100
117	0.26	>100	>100
118	0.24	>100	>100
119	0.19	>100	>100
120	<0.1	>100	>100

10

20

30

40

【 0 5 6 7 】

【表 2 - 5】

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
121	0.12	>100	>100
122	0.17	>100	>100
123	0.10	>100	>100
124	1.90	>100	>100
125	<0.1	>100	>100

10

【0568】

表 2 に示されるように、本発明化合物は優れたLSD1阻害活性を有する。また、本発明化合物のMAO-A阻害活性およびMAO-B阻害活性は低く、本発明化合物は選択的なLSD1阻害活性を有する。

【0569】

試験例 3

ラット初代培養神経細胞におけるGad1 H3K4メチル化誘導作用

実験方法

胎生19日齢のSDラット胎仔から海馬と大脳皮質を摘出し、神経細胞分散液（住友ベークライト株式会社、#MB-X9901）を用いて細胞懸濁液を調製し、ポリ-L-リジンコート6ウェルプレート（住友ベークライト、MS-0006L）に、1ウェルあたり900000細胞の密度で播種した。37℃、5% CO₂の条件において、B27サプリメント（Invitrogen, #17504044, 1:50希釈）、2 mM L-グルタミン（Lonza, #B76053）、100 U/mL ペニシリン/100 μ g/mL ストレプトマイシン（Lonza, #17-602E）、20 μ g/mL 硫酸ゲンタマイシン（Lonza, #17-519Z）含有neurobasal培地（Invitrogen, #211103049）で10日間培養した。

20

【0570】

その後、化合物を最終濃度10 μ Mとなるように添加し、さらに3日間培養を行い、クロマチン免疫沈降を行った。クロマチン免疫沈降はChIP-IT Express Enzymatic（Active Motif, #53009）、H3K4me2抗体（Millipore, #07-030）を用いて行った。培養上清を吸引し、氷冷PBSを添加し、セルスクレーパー（CELL SCRAPER: IWAKI）を用いて氷上にて細胞懸濁液を回収した。3000 rpm、5分間、4℃で遠心して上清を除去し、沈殿にLysis bufferを500 μ L添加して氷上で30分間インキュベートして溶解した。その後、2400 g、10分間、4℃で遠心して上清を除去し、細胞溶解バッファー [60 mM KCl, 15 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0.1 mM EGTA, 15 mM Tris-HCl (pH7.6), 1.2 M sucrose, 0.5 mM DTT, protease inhibitor (Roche, #4693132)]を500 μ L添加して懸濁し、10000 g、10分間、4℃で遠心した。上清を除去し、沈殿にDigestionバッファーを120 μ L添加して懸濁し、37℃で5分間プレインキュベートを行い、Shearing cocktailを添加した後、20分間、37℃でインキュベートした。0.5 M EDTAを2.4 μ L添加し、10分間、氷上でインキュベートを行い、18000 g、10分間、4℃で遠心した。上清をクロマチン画分として回収し、免疫沈降に供した。

30

40

【0571】

クロマチン免疫沈降によって得られたDNAを鋳型としてGad1遺伝子上流ゲノム領域の定量PCRを行い、測定値をGad1 H3K4me2レベルとした。定量PCRはフォワードプライマー：5'-TGATCTTTTCCCTGCTGTCA-3'（配列番号8）、リバープライマー：5'-TCCCATGAGTAATCCAGAACG-3'（配列番号9）、SYBR Green Realtime PCR Master Mix-Plus-（TOYOBO, #QPK-212）を用いてABI PRISM 7900HT Sequence Detection System（Applied Biosystems）で行った。化合物によるGad1 H3K4me2誘導作用を、コントロール（化合物無添加時）のH3K4me2レベルを100%として比較したときの、化合物添加時のH3K4me2レベルで表記した。

Gad1 H3K4me2誘導作用(%) (H3K4me2 induction expressed as percentage of control) = (化合物添加時のH3K4me2レベル ÷ 化合物無添加時のH3K4me2レベル) × 100

50

上記の方法で測定した各化合物のGad1 H3K4me2誘導作用を表 3 に示す。

【 0 5 7 2 】

【表 3】

実施例番号	Gad1 H3K4me2 誘導作用 (%)
	10 μ M
102	153
82	115
123	143
99	146
97	184
71	182
118	233

10

【 0 5 7 3 】

表 3 の結果より、本発明の化合物はH3K4メチル化誘導作用を有することが判った。

【 0 5 7 4 】

試験例 4

20

マウスにおける血球数の評価

実験方法

飼育施設内で雄性ICRマウス（以下、マウス）を最低1週間以上馴化させた。マウスは、温度と湿度をコントロールした飼育室で12:12時間の明暗サイクル下で飼育し、食餌と水を自由摂取させた。

化合物は0.5%メチルセルロース/0.5%クエン酸/蒸留水に懸濁し、経口投与した。全ての化合物はマウスに対して、1 mg/kg、10 mg/kgあるいは100 mg/kg（体重）の用量で7日間あるいは9日間反復投与した。化合物最終投与後1日の時点で全血を採取した。

Sysmex XT-1800i（シスメックス社）を用いて、採取した全血中の単位体積あたりの白血球数、赤血球数、血小板数を測定した。各化合物が各血球数に与える影響について、化合物を投与しなかったマウス（0 mg/kg群）の各血球数の平均値と、化合物を投与したマウスの全血中の各血球数の平均値を計算した。上記の方法で測定した血球数の値を表 4 に示す。

30

【 0 5 7 5 】

【表 4 - 1】

実施例番号	白血球数 (10 個)							
	0 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
102	457	71	335	40	425	34	361	50
99	340	30	399	46	378	40	347	28
97	397	59	377	43	366	44	332	34
71	275	15	275	29	276	20	323	16
82	322	17	403	47	424	51	329	21
84	312	44	370	30	339	41	313	38
118	275	15	299	51	312	34	245	12
123	389	42	390	47	368	22	380	24
104	375	22	373	44	397	28	—	—
95	375	22	422	46	408	27	—	—

10

【 0 5 7 6 】

【表 4 - 2】

20

実施例番号	赤血球数 (10 ⁴ 個)							
	0 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
102	888	16	903	12	929	18	929	16
99	863	17	892	17	915	20	876	19
97	902	12	902	12	890	25	929	18
71	830	32	873	23	817	20	853	8
82	872	11	899	20	926	21	903	19
84	884	25	910	18	880	24	900	12
118	830	32	853	17	907	19	881	13
123	829	13	846	14	854	13	866	7
104	883	8	870	16	872	16	—	—
95	883	8	888	15	898	12	—	—

30

【 0 5 7 7 】

【表 4 - 3】

実施例番号	血小板数 (10 ³ 個)							
	0 mg/kg		1 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
102	1401	53	1387	56	1499	43	1417	61
99	1468	71	1442	65	1380	49	1519	99
97	1466	22	1462	65	1483	78	1533	55
71	1148	63	1178	76	1197	67	1322	91
82	1389	35	1399	44	1445	38	1411	58
84	1515	60	1533	43	1627	58	1665	107
118	1148	63	1051	71	1158	66	1176	60
123	1130	58	1086	79	1234	68	1333	75
104	1345	33	1370	32	1404	77	—	—
95	1345	33	1352	66	1482	66	—	—

10

【 0 5 7 8 】

表 4 の結果より、本発明の化合物は白血球数、赤血球数、血小板数に与える影響を軽減することが判った。

20

【 0 5 7 9 】

試験例 5

マウスにおける海馬内移行性の評価

実験方法

飼育施設内で雄性ICRマウス（以下、マウス）を最低1週間以上馴化させた。マウスは、温度と湿度をコントロールした飼育室で12:12時間の明暗サイクル下で飼育し、食餌と水を自由摂取させた。

化合物は0.5%メチルセルローズ/0.5%クエン酸/蒸留水に懸濁し、経口投与した。全ての化合物はマウスに対して10 mg/kg（体重）の用量で投与した。

30

化合物投与後0.5あるいは1時間の時点で採血し、同時に海馬を摘出した。各試験化合物の血漿中濃度と海馬内濃度をLC/MS/MS法を用いて測定し、その比（海馬／血漿中濃度比）を算出し、海馬内移行性について評価した。結果を表 5 に示す。

【 0 5 8 0 】

【表 5】

実施例番号	投与後時間 (時間)	濃度 ($\mu\text{g/mL}$ または $\mu\text{g/g}$)				比 (海馬/血漿)	
		血漿		海馬			
		平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差
102	1	0.348	0.008	0.104	0.021	0.298	0.062
99	1	2.948	0.934	0.640	0.168	0.223	0.047
97	1	0.978	0.182	0.194	0.012	0.205	0.051
71	1	0.229	0.027	0.082	0.015	0.358	0.063
82	1	1.327	0.115	0.170	0.021	0.128	0.015
84	1	0.523	0.120	0.177	0.040	0.339	0.014
118	1	0.405	0.113	0.151	0.022	0.384	0.061
123	0.5	1.107	0.123	0.369	0.089	0.333	0.070

【0581】

表 5 に示されるように、本発明の化合物はいずれも海馬内に移行していることが確認された。

【0582】

製剤例 1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	10 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg

1 カプセル 180 mg

上記 (1)、(2) および (3) の全量と 5 mg の (4) を混和した後、顆粒化し、これに残りの (4) を 5 mg 加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0583】

2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg

1 錠 230 mg

上記 (1)、(2) および (3) の全量と 20 mg の (4) および 2.5 mg の (5) を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの (4) を 10 mg および (5) を 2.5 mg 加えて加圧成型し、錠剤とする。

【産業上の利用可能性】

【0584】

本発明化合物は、優れた LSD1 阻害作用を有し、癌、統合失調症、発達障害、特に知的障害を有する疾患(例：自閉症スペクトラム、レット症候群、ダウン症、カブキ症候群、脆弱性 X 症候群、Kleefstra 症候群、神経線維腫症 1 型、ヌーナン症候群、結節性硬化症)、神経変性疾患(例：アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症(例：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)およびハンチントン病(ハンチントン舞踏病))、てんかん(例：

ドラベ症候群)または薬物依存の予防または治療剤などの医薬として有用である。

【 0 5 8 5 】

本出願は、日本で出願された特願 2 0 1 4 - 8 2 0 5 7 を基礎としており、その内容は参照により本明細書にすべて包含されるものである。

【配列表】

0006470310000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	285/125	(2006.01)	C 0 7 D	285/125	
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/351	(2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	A 6 1 K	31/455	
C 0 7 D	333/38	(2006.01)	C 0 7 D	333/38	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4535	(2006.01)	A 6 1 K	31/4535	
C 0 7 D	409/14	(2006.01)	C 0 7 D	409/14	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
C 0 7 D	307/79	(2006.01)	C 0 7 D	307/79	
A 6 1 K	31/343	(2006.01)	A 6 1 K	31/343	Z N A

- (74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子
- (74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉
- (72)発明者 松本 重充
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 服部 靖志
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 豊福 昌志
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 森本 真二
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 大仁 将揮
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 小島 拓人
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 加来 智弘
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 伊藤 光博
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

審査官 岡谷 祐哉

- (56)参考文献 国際公開第2014/058071(WO,A1)
国際公開第2013/022047(WO,A1)
再公表特許第2010/143582(JP,A1)
国際公開第2013/057322(WO,A1)
国際公開第2013/057320(WO,A1)
国際公開第2012/156537(WO,A2)
国際公開第2012/156531(WO,A2)
国際公開第2012/135113(WO,A2)
国際公開第2012/013727(WO,A1)
国際公開第2011/042217(WO,A1)
特表2013-505903(JP,A)
国際公開第2010/084160(WO,A1)
国際公開第2010/043721(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
CAplus/REGISTRY(STN)