

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4504564号  
(P4504564)

(45) 発行日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)

(24) 登録日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 A

請求項の数 3 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-552115 (P2000-552115)  
 (86) (22) 出願日 平成11年6月3日 (1999. 6. 3)  
 (65) 公表番号 特表2002-517393 (P2002-517393A)  
 (43) 公表日 平成14年6月18日 (2002. 6. 18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/012312  
 (87) 国際公開番号 WO1999/062904  
 (87) 国際公開日 平成11年12月9日 (1999. 12. 9)  
 審査請求日 平成18年5月22日 (2006. 5. 22)  
 (31) 優先権主張番号 09/090, 492  
 (32) 優先日 平成10年6月3日 (1998. 6. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500137976  
 アベンティス・ファーマスーティカルズ・  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088  
 07. ブリッジウォーター. コーポレート  
 ドライブ55  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100080355  
 弁理士 西村 公佑  
 (72) 発明者 ユーン・ミー・チョイースレデスキ  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1942  
 6. カレッジビル. デイナドライブ5  
 最終頁に続く

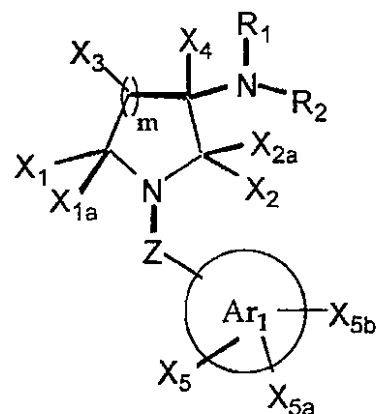
(54) 【発明の名称】 スルホン酸またはスルホニルアミノN- (ヘテロアルキル) -アザヘテロシクリルアミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

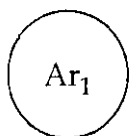
【化1】



(I)

〔式中、

## 【化 2】



は、ピリジルであり、

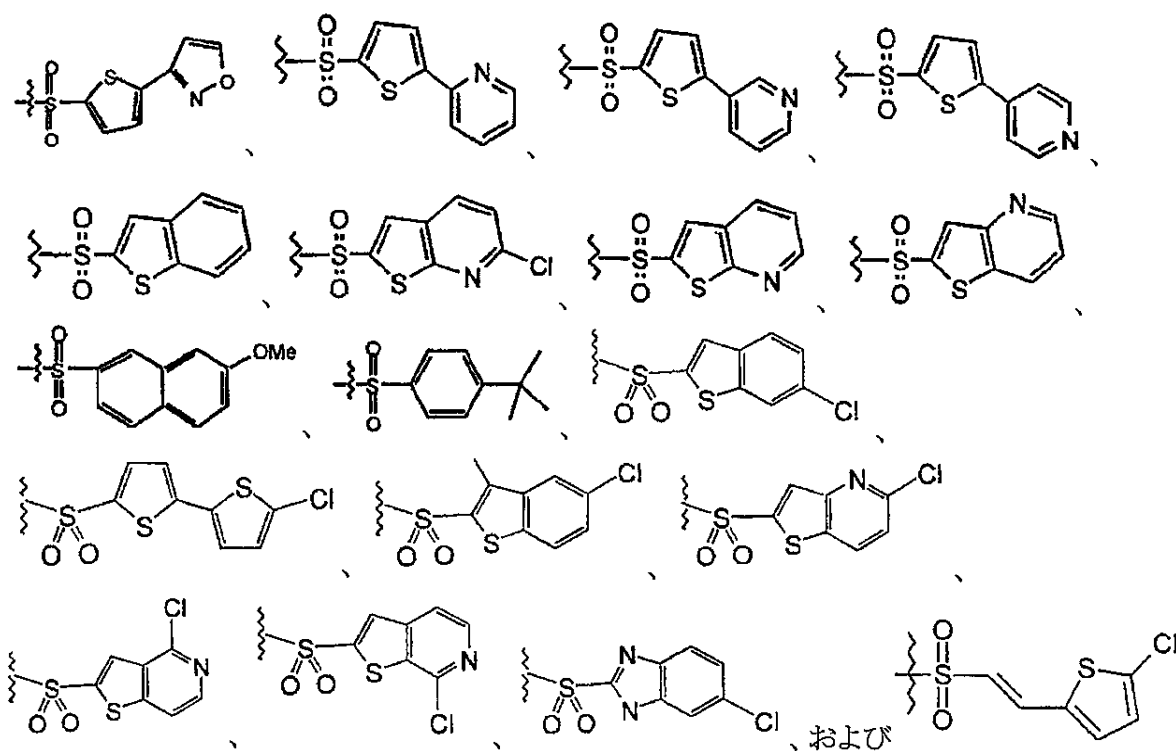
Z は、 $-(CH_2)_r C(O)NR''(CH_2)_s-$  または  $-(CH_2)_r NR''(CH_2)_s-$  であり、

$R_1$  は、水素、1～12個の炭素原子を有するアルキル、2～12個の炭素原子を有するアルケニル、 $R'O(CH_2)_x-$  または  $R'O_2C(CH_2)_x-$  であり、

$R'$  および  $R''$  は、独立して水素または1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R_2$  は、

## 【化 3】



からなる群より選ばれ、

$X_1$ 、 $X_{1a}$ 、 $X_3$  および  $X_4$  は、H であり、

$X_2$  および  $X_{2a}$  は、一緒になってオキソを形成し、

$X_5$ 、 $X_{5a}$  および  $X_{5b}$  は、独立して H、 $H_2N-$  および ハロから選択され、

m は、1 であり、

r は、1 または 2 であり、

s は 0 であり、および

x は 1、2、3、4 または 5 である]

の化合物またはその医薬上許容しうる塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

## 【請求項 2】

N-(3-アミノ-ピリジン-4-イル)-2-[3-(7-メトキシ-ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-アセトアミド、

2-[3-(7-メトキシ-ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-ピリジン-4-イル-アセトアミド、

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イル-アミノ)エチル]-ピロリジン-3-(S)-イル}-アミドトリフル

10

20

30

40

50

オロアセテート、

5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

6-クロロ-チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、 10

(S)-5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 {1-[2-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

(S)-6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {1-[2-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

((6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸メチルエステル、 20

((6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸トリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸アリル-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸メチル-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

(S)-2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 {1-[2-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミドトリフルオロアセテート、 30

(S)-チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 {1-[2-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

([2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホニル]-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸メチルエステル、

([2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホニル]-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸イソプロピルエステル、

([2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホニル]-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸トリフルオロアセテート； 40

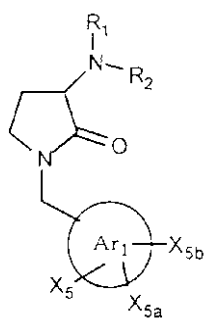
2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸(2-メトキシ-エチル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミドトリフルオロアセテート、および

([2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホニル]-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸エチルエステルトリフルオロアセテート

から選ばれる請求項1に記載の化合物。

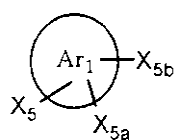
【請求項3】

式  
【化 4】

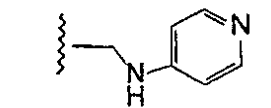


10

[式中、  
【化 5】



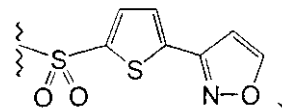
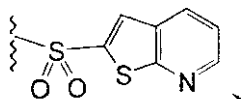
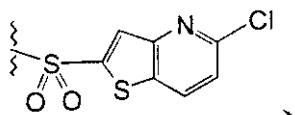
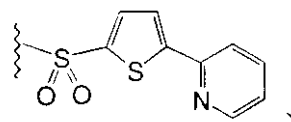
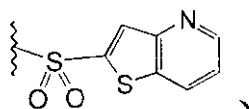
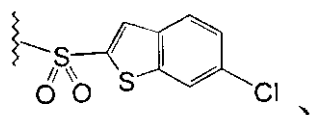
が、  
【化 6】



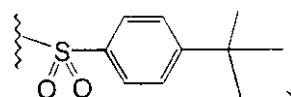
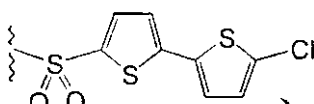
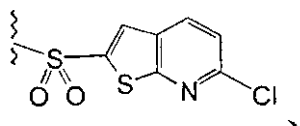
20

であり、  
R<sub>1</sub>がHであり、そしてR<sub>2</sub>が、

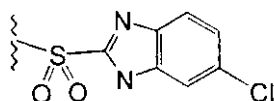
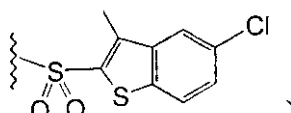
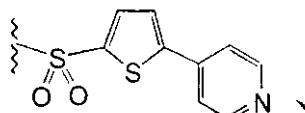
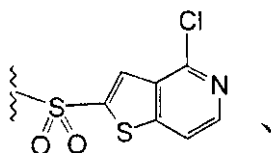
## 【化 7】



10



20



および

30

からなる群より選ばれる基である] の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の分野】

式 I の化合物は有用な薬理活性を示し、このため医薬組成物に組み込まれ、そしてある種の医学的な疾患にかかっている患者の治療に使用される。さらに具体的には、それは第 X a 因子阻害剤である。本発明は、式 I の化合物、式 I の化合物を含む組成物、および第 X a 因子の阻害剤の投与によって改善できる状態にかかっているかまたはかかりやすい患者を治療するためのその使用に関する。

40

## 【0002】

第 X a 因子は、凝固カスケードの最後から 2 番目の酵素である。遊離第 X a 因子およびプロトロンビナーゼ複合体（第 X a 因子、第 V a 因子、カルシウムおよびリン脂質）に集められた第 X a 因子は、いずれも式 I の化合物により阻害される。第 X a 因子の阻害は、阻害剤と酵素との間で直接錯体を形成することによって得られ、したがって血漿の共同因子アンチトロンビン III からは独立している。有効な第 X a 因子の阻害は、第 X a 因子がプロトロンビンからトロンビンの形成を誘発するのを防ぐという所望の効果をj得るため、経口投与、持続点滴静脈内注射、ボラス静脈内投与または他の任意の非経口経路のいずれかによって化合物を投与することにより達成される。

50

## 【0003】

抗凝血療法は、静脈および動脈の血管の様々な血栓症の状態の治療および予防に指示されている。動脈系では、病的な血栓形成は、主に冠状動脈、大脳および末梢血管系の動脈と関連がある。これらの血管の血栓症の閉塞と関連する疾患には、主に急性心筋梗塞症（AMI）、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術（PTCA）と関連する急性の血管閉鎖、一過性脳虚血発作、卒中、間欠性跛行および冠状動脈または末梢動脈のバイパス移植（CABG）が含まれる。長期にわたる抗凝血療法は、PTCAおよびCABGの後にしばしば生じる血管腔狭窄症（再狭窄）を防ぐ際に、および長期の血液透析患者の血管進路開通性の維持に有益でありうる。静脈血管系に関して、病的な血栓形成は、腹部、膝および股関節部の手術の後の下肢静脈においてしばしば生じる（深部静脈血栓症、DVT）。さらにDVTでは、患者は肺血栓塞栓症のリスクの素因がより高くなる。全身に広がった血管内の凝固障害（DIC）は、一般に敗血症性ショック、ある種のウイルス性感染症および癌の際に両方の血管系で生じる。この状態は、凝固因子およびその血漿阻害剤の急速な消耗を特徴としており、いくつかの臓器系の微小血管系の全体にわたって生命を危うくする凝血塊の形成が起こる。上で論議される適応症には、抗凝血療法が許可される可能性のある臨床状況のいくつかが含まれているが、すべてではない。この分野の経験がある者は、急性のまたは長期的な予防の抗凝血療法のいずれもが必要とされている状況をよく知っている。

10

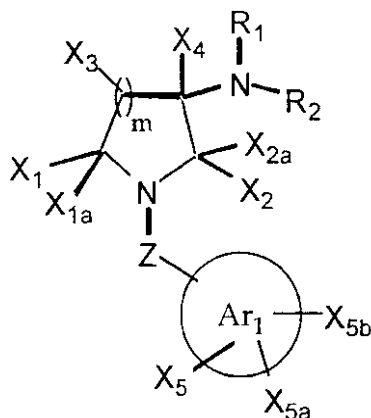
## 【0004】

## 【発明の概要】

20

本発明は、下の式I：

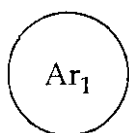
## 【化41】



30

[式中、

## 【化42】



40

は、少なくとも一つの窒素原子を含む単環式ヘテロアリール基またはZに付いた第1の近位の環および前記第1の環より遠位の環（前記遠位の環は少なくとも一つの窒素原子を含む）からなる二環式ヘテロアリール基であり、

Zは、アルキレニル、 $-(CH_2)_rC(O)NR''(CH_2)_s-$ 、 $-(CH_2)_sR''NC(O)(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_rNR''(CH_2)_s-$ または $-(CH_2)_sNR''(CH_2)_r-$ であり、

$R_1$ は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキル、 $R'O(CH_2)_x-$ 、 $R'O_2C(CH_2)_x-$ 、 $R'C(O)(CH_2)_x-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x-$ または $Y^1Y^2N(CH_2)_x-$ であり、

## 【0005】

50

$R'$  および  $R''$  は、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたヘテロアラルケニル、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり、

$R_2$  は、水素、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたヘテロアラルケニル、 $R_3R_4NC(O)(CH_2)_x-$ 、 $R_3S(O)_p-$  または  $R_3R_4NS(O)_p-$  であり、

$R_3$  は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキル、場合により置換されたアラルケニルまたは場合により置換されたヘテロアラルケニルであるか、

または  $R_1$  および  $R_3$  は、 $R_1$  および  $R_3$  が結合している  $-N-S(O)_p-$  部分または  $-N-S(O)_p-NR_4-$  部分と一緒にあって 5～7 員の場合により置換されたヘテロシクリルを形成し、

そして  $R_4$  は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキルまたは場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、

または  $R_3$  および  $R_4$  は、 $R_3$  および  $R_4$  が付いている窒素と一緒にあって場合により置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

$X_1$  および  $X_{1a}$  は、独立して H、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアラルキルから選ばれるか、

または  $X_1$  および  $X_{1a}$  は、一緒にあってオキソを形成し、

$X_2$  および  $X_{2a}$  は、H であるか、または一緒にあってオキソを形成し、

#### 【0006】

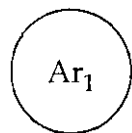
$X_3$  は、H、ヒドロキシ、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、または  $X_3$  ならびに  $X_1$  および  $X_{1a}$  の一つは、一緒にあって 4～7 員のシクロアルキルを形成し、

$X_4$  は、H、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアラルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$X_5$ 、 $X_{5a}$  および  $X_{5b}$  は、独立して H、 $R_5R_6N-$ 、(ヒドロキシ)  $HN-$ 、(アルコキシ)  $HN-$  または (アミノ)  $HN-$ 、 $R_7O-$ 、 $R_5R_6NC(O)-$ 、 $R_5R_6NSO_2-$ 、 $R_7CO-$ 、ハロ、シアノ、ニトロおよび  $R_8(O)C(CH_2)_q-$  から選ばれ、

そして

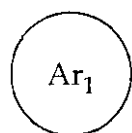
#### 【化 4 3】



は、二環式のヘテロアリール基であり、

$X_5$ 、 $X_{5a}$  および  $X_{5b}$  の一つは、

#### 【化 4 4】



の前記遠位の環の窒素に対して  $\alpha$  にある置換基であり、

#### 【0007】

H、ヒドロキシおよび $H_2N-$ （場合により置換された低級アルキル）HN（ヒドロキシ）HN-、（アルコキシ）HN-または（アミノ）HN-からなる群より選ばれ、置換基 $Y^1$ および $Y^2$ は、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、または場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、

または $Y^1$ および $Y^2$ は $Y^1$ および $Y^2$ が結合しているNと一緒にあって4～7員のヘテロシクリルを形成し、

$R_5$ および $R_6$ は、独立してHまたは場合により置換された低級アルキルであるか、

または $R_5$ および $R_6$ の一方はHであり、そして $R_5$ および $R_6$ の他方は $R_8(O)CCH_2-$ または低級アシルであり、

$R_7$ は、H、場合により置換された低級アルキル、低級アシルまたは $R_8(O)CCH_2-$ であり、

$R_8$ は、H、場合により置換された低級アルキル、アルコキシまたはヒドロキシであり、

mは、0、1、2または3であり、

pおよびrは、独立して1または2であり、

qは0または1であり、

sは0、1または2であり、

およびxは1、2、3、4または5である]

の化合物またはその医薬上許容しうる塩、そのN-オキシド、その水和物もしくはその溶媒和物、および第Xa因子の活動を阻害することによって調節できる生理学的な疾患にかかっている患者を治療するための医薬の使用に関する。

【0008】

【発明の詳述】

上記および本発明の説明の全体にわたって使用しているように、特記しない限り、以下の用語は以下の意味を有すると理解されるものとする。

【0009】

定義

「患者」には、ヒトおよびその他の哺乳動物が含まれる。

「アルキル」は、鎖中に約1～約20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖でありうる脂肪族炭化水素基のことである。好ましいアルキル基は、鎖中に1～約12個の炭素原子を有する。分枝状というのは、メチル、エチルまたはプロピルのような一つまたはそれ以上の低級アルキル基が線状アルキル鎖に付いていることを示す。「低級アルキル」は、直鎖状または分枝状でありうる鎖中に約1～約4個の炭素原子を有するアルキル基のことである。アルキル基は、一つまたはそれ以上の「アルキル基の置換基」で置換されていてもよく、これは同じかまたは異なっているいてもよく、そしてハロ、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アロイルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニルまたは $R_9R_{10}NCO-$ （ここで $R_9$ および $R_{10}$ は、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、または $R_9$ および $R_{10}$ は、 $R_9$ および $R_{10}$ が結合しているNと一緒にあって4～7員のヘテロシクリルを形成する）が含まれる。アルキル基の例としては、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチル、ピリジルメチルオキシカルボニルメチルが含まれる。

【0010】

「アルケニル」は、炭素-炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基のことであり、これは鎖中に約2～約15個の炭素原子を有し、直鎖状または分枝状であってもよい。好ましいアルケニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子、さらに好ましくは、鎖中に約2～約4

10

20

30

40

50

個の炭素原子を有する。分枝状というのは、メチル、エチルまたはプロピルのような一つまたはそれ以上の低級アルキル基が線状アルキル鎖に付いていることを示す。「低級アルケニル」は、直鎖状または分枝状でありうる鎖中に約2～約4個の炭素原子を有することを意味する。アルケニル基は、一つまたはそれ以上のハロまたはシクロアルキル基により置換されていてもよい。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、*i*-ブテニル、3-メチルブター-2-エニル、*n*-ペンテニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキシルブテニルおよびデセニルが含まれる。

#### 【0011】

「シクロアルキル」は、約3～約10個の炭素原子の芳香族でない単環式または多環式の環構造のことである。単環式シクロアルキル環の例としては、シクロペンチル、フルオロシクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。シクロアルキル基は、場合により部分的に不飽和であるかまたは場合により一つまたはそれ以上のハロ、メチレン ( $\text{H}_2\text{C}=\text{}$ )、アルキル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールにより置換されている。多環式シクロアルキル環の例としては、1-デカリン、アダマント-1-または2-イルおよびノルボルニルが含まれる。

#### 【0012】

「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子の芳香族でない単環式または多環式環構造のことである。好ましい環には、約5～約6個の環原子が含まれ、環原子の一つは、酸素、窒素または硫黄である。ヘテロシクリルは、場合により部分的に不飽和であるかまたは場合により一つまたはそれ以上のアルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールにより置換されている。単環式ヘテロシクリル環構造の例としては、ピロリジル、ピペリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニルおよびテトラヒドロチオピラニルが含まれる。また、ヘテロシクリルのチオまたは窒素部分は、場合により対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS,S-ジオキシドに酸化できる。多環式ヘテロシクリル環構造の例としては、1,4-ジアザビシクロ-[2,2,2]オクタンおよび1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物が含まれる。

#### 【0013】

「アリール」は、6～10員の芳香族単環式または多環式炭化水素環構造のことである。アリールの例としては、フェニルまたはナフチルが含まれ、これらはいずれも、同じかまたは異なっている一つまたはそれ以上の環構造置換基で置換されていてもよく、ここで「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである。

#### 【0014】

「環構造置換基」とは、芳香族または芳香族でない環構造に付いた置換基のことであり、そして水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アシルアミノ、アロイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、アリールアゾ、ヘテロアリールアゾ、 $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{N}-$ 、 $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{NCO}-$ または $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{NSO}_2-$ （ここで、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、または $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ が結合しているNと一緒にあって4～7員のヘテロシクリルを形成する）が含まれる。環構造が飽和または部分的に飽和している場合、「環構造置換基」には、さらにメチレン ( $\text{CH}_2=\text{}$ )、オキソ ( $\text{O}=\text{}$ ) またはチオ ( $\text{S}=\text{}$ ) が含まれる。好ましい環構造置換基には、水素、アルキル、ヒドロキシ、アシル、アリールアロイル、アリールオキシ、ハロ、ニトロ、アルコキシ、シアノ、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アルキルチオ、 $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{N}-$ 、 $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{NCO}-$ および $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{NSO}_2-$ （ここで、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、独立して場合

により置換されたアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルである)が含まれる。特に、好ましいフェニル置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキルおよびアミノである。

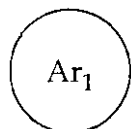
#### 【0015】

「ヘテロアリール」は、環構造の炭素原子の一つまたはそれ以上が炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄である、約5～約10員の芳香族単環式または多環式炭化水素環構造のことである。環構造の窒素原子は、場合によりN-オキシドに酸化できる。ヘテロアリールが多環式炭化水素環構造である場合、前記環構造の一つは、場合により部分的にまたは完全に飽和している。また、「ヘテロアリール」は、上述の「環構造置換基」の一つまたはそれ以上により置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例としては、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、チオノ[3,2-b]ピリジル、チエノ[2,3-b]ピリジル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルが含まれる。ヘテロアリールが多環式炭化水素環構造である場合、可能ならばその環構造のいずれかの原子によって、分子の残りに結合できる。R<sub>1</sub>置換基の好ましいヘテロアリール基にはベンゾチエニル、チエニル、チエノピリジル、イソキノリニルおよびキノリニルが含まれ、これらはすべて場合により置換されていてもよい。好ましい

10

20

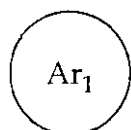
#### 【化45】



二環式ヘテロアリール基には、イソキノリニル、キノリニル、ベンゾチエニル、イソキノリニル、イソキナゾリニル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、(1,2-または2,3-)ベンゾジアジニルおよびイミダゾピリジルが含まれる。好ましい

#### 【化46】

30



単環式ヘテロアリール基には、ピリジルが含まれる。R<sub>3</sub>置換基の好ましいヘテロアリール基には、ベンゾチエニル、チエノ[3,2-b]ピリジル、ナフチルまたはチエノ[2,3-b]ピリジルが含まれる。

#### 【0016】

「アラルキル」は、アリール-アルキル基（ここで、アリールおよびアルキルは前記の通りである）のことである。好ましいアラルキルは、低級アルキル部分を含む。アラルキル基の例としては、ベンジル、2-フェネチルおよびナフタレンメチルが含まれる。

40

#### 【0017】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール-アルキル基（ここで、ヘテロアリールおよびアルキルは前記の通りである）のことである。好ましいヘテロアラルキルには、低級アルキル部分が含まれる。ヘテロアラルキル基の例としては、チエニルアルキル、ピリジルアルキル、イミダゾリルアルキル、ピラジニルアルキル、ベンズイミダゾリルメチル、インドリルメチル、ピラゾリルメチルおよびチアゾリルメチルが含まれる。

「アラルケニル」は、アリール-アルケニル基（ここで、アリールおよびアルケニルは前記の通りである）のことである。好ましいアラルケニルには、低級アルケニル部分が含まれる。アラルケニル基の例は、2-フェネテニルである。

50

## 【0018】

「ヘテロアラルケニル」は、ヘテロアリール-アルケニル基（ここで、ヘテロアリールおよびアルケニルは前記の通りである）のことである。好ましいヘテロアラルケニルには、低級アルケニル部分が含まれる。ヘテロアラルケニル基の例としては、チエニルアリル、チエニル-2-エテニル、ピリジル-2-エテニル、イミダゾリル-2-エテニルおよびピラジニル-2-エテニル、チエニルプロベニル、ピリジルプロベニル、イミダゾリルプロベニルならびにピラジニルプロベニルが含まれる。

## 【0019】

「ヒドロキシアルキル」は、HO-アルキル基（ここで、アルキルは前に定義した通りである）のことである。好ましいヒドロキシアルキルには、低級アルキルが含まれる。ヒドロキシアルキル基の例としては、ヒドロキシメチルおよび1-ヒドロキシエチルが含まれる。

10

## 【0020】

「アシル」は、H-CO-またはアルキル-CO-基（ここで、アルキル基は前記の通りである）のことである。好ましいアシルには、低級アルキルが含まれる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイルおよびパルミトイルが含まれる。

## 【0021】

「アロイル」は、アリール-CO-基、（ここでアリール基は前記の通りである）のことである。アロイル基の例としては、ベンゾイルならびに1-および2-ナフトイルが含まれる。

20

「アルコキシ」は、アルキル-O-基（ここで、アルキル基は前記の通りである）のことである。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、ヘプトキシおよびt-ブトキシが含まれる。

## 【0022】

「アリールオキシ」は、アリール-O-基（ここで、アリール基は前記の通りである）のことである。アリールオキシ基の例としては、フェノキシおよびナフトキシが含まれる。

「ヘテロアリールオキシ」は、ヘテロアリール-O-基（ここで、ヘテロアリール基は前記の通りである）のことである。ヘテロアリールオキシ基の例としては、チエニルオキシが含まれる。

30

## 【0023】

「アラルキルオキシ」は、アラルキル-O-基（ここで、アラルキル基は前記の通りである）のことである。アラルキルオキシ基の例としては、ベンジルオキシおよび1-または2-ナフチルメトキシが含まれる。

「アルキルチオ」は、アルキル-S-基（ここで、アルキル基は前記の通りである）のことである。アルキルチオ基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、i-プロピルチオおよびヘプチルチオが含まれる。

## 【0024】

「アリールチオ」は、アリール-S-基（ここで、アリール基は前記の通りである）のことである。アリールチオ基の例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが含まれる。

40

「アラルキルチオ」は、アラルキル-S-基（ここで、アラルキル基は前記の通りである）のことである。アラルキルチオ基の例は、ベンジルチオである。

## 【0025】

「R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>N-」（ここで、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は前記の通りである）は、置換されたまたは未置換のアミノ基のことである。アミノ基の例としては、アミノ（H<sub>2</sub>N-）、メチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジノおよびピペリジノが含まれる。

## 【0026】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基（ここで、アルキルは本明細書中で定義された通りである）のことである。アルコキシカルボニル基の例としては、（メト

50

キシ-、エトキシ-およびt-ブトキシ)カルボニルが含まれる。

【0027】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール- $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ -基(ここで、アリールは本明細書中で定義された通りである)のことである。アリールオキシカルボニルの例としては、フェノキシ-およびナフトキシカルボニルが含まれる。

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル- $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ -基(ここで、アラルキルは本明細書中で定義された通りである)のことである。アラルコキシカルボニル基の例は、ベンジルオキシカルボニルである。

【0028】

「 $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{NCO}-$ 」(ここで、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、前記の通りである)は、置換されたまたは未置換のカルバモイル基のことである。カルバモイル基の例は、カルバモイル( $\text{H}_2\text{NCO}-$ )およびジメチルカルバモイル( $\text{Me}_2\text{NCO}-$ )である。

10

【0029】

「 $\text{R}_9\text{R}_{10}\text{NSO}_2-$ 」(ここで、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、前記の通りである)は、置換されたまたは未置換のスルファモイル基のことである。スルファモイル基の例は、スルファモイル( $\text{H}_2\text{NSO}_2-$ )およびジメチルスルファモイル( $\text{Me}_2\text{NSO}_2-$ )である。

「アシルアミノ」は、アシル- $\text{NH}-$ 基(ここで、アシルは本明細書中で定義された通りである)である。

【0030】

「アロイルアミノ」は、アロイル- $\text{NH}-$ 基(ここで、アロイルは、本明細書中で定義された通りである)である。

20

「アルキルスルホニル」は、アルキル- $\text{SO}_2-$ 基(ここで、アルキルは本明細書中で定義された通りである)のことである。好ましい基は、アルキル基が低級アルキルであるものである。

【0031】

「アリールスルホニル」は、アリール- $\text{SO}_2-$ 基(ここで、アリールは本明細書中で定義された通りである)のことである。

「アルキレニル」は、例えばメチレニル、エチレニルまたはプロピレニル基のことである。

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードのことである。好ましいのはフルオロ、クロロまたはブロモであり、そしてさらに好ましいのはフルオロまたはクロロである。

30

【0032】

好ましい実施態様

本発明の好適な実施態様は、式Iの化合物の治療上有効な量を投与して第Xa因子の活性を阻害することによって、調節できる生理学的な疾患にかかっている患者を治療するための方法である。

【0033】

本発明の好ましい化合物の態様は、 $\text{R}_1$ がH、場合により置換されたヘテロアラルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたアルキルである、式Iの化合物である。

40

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $\text{R}_2$ が $\text{R}_3\text{S}(\text{O})_p-$ であり、そしてさらに好ましくは $\text{R}_3\text{S}(\text{O})_p-$ (ここで、pは2である)である、式Iの化合物である。

【0034】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $\text{R}_2$ が水素、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたヘテロアラルケニルまたは $\text{R}_3\text{R}_4\text{NC}(\text{O})(\text{CH}_2)_x-$ である、式Iの化合物である。本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $\text{R}_3$ が水素、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたナフチル、場合により置換されたチエニル、場合により置換されたベンゾチエニル、場合により置換されたチエノピリジル、場合により置換されたキ

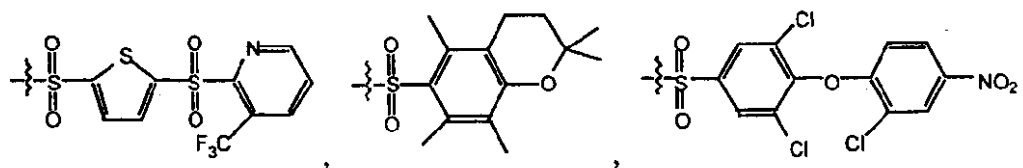
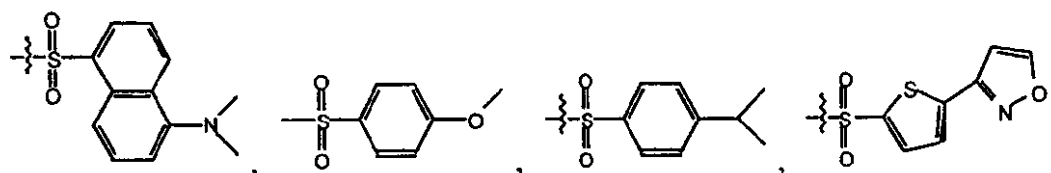
50

ノリニルまたは場合により置換されたイソキノリニルである、式 I の化合物であり、さらに好ましい  $R_3$  は、場合により置換されたナフチル、場合により置換されたチエニル、場合により置換されたベンゾチエニル、および場合により置換されたチエノピリジルから選ばれる。

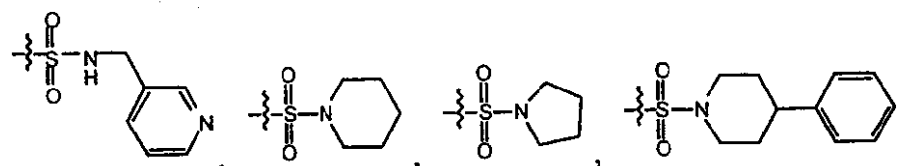
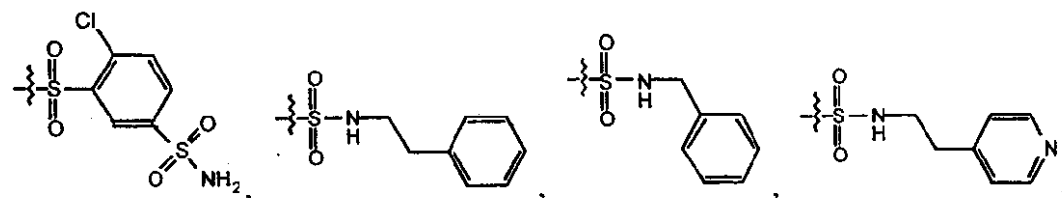
【0035】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_2$  が

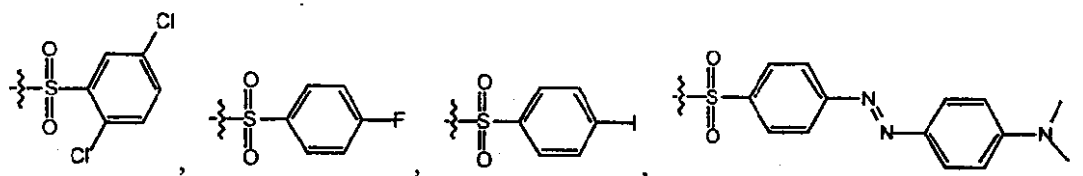
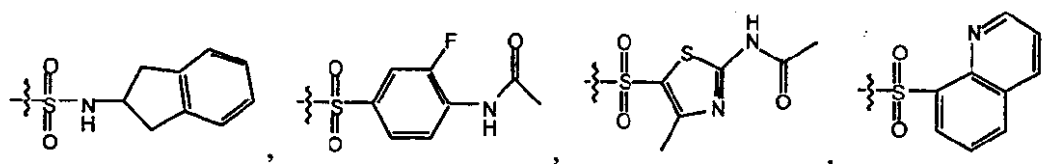
【化47】



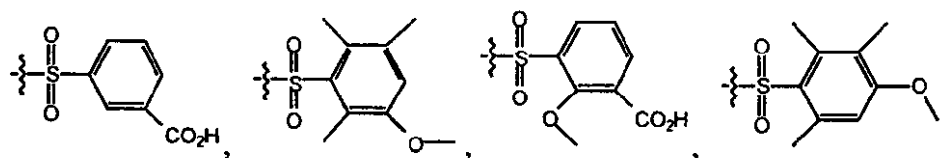
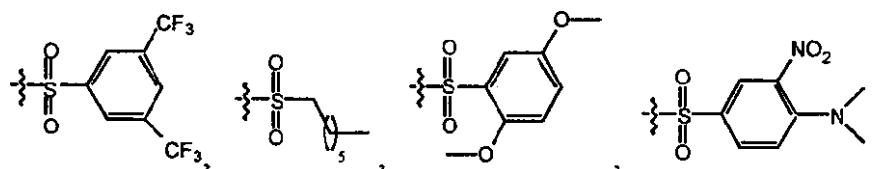
10



20



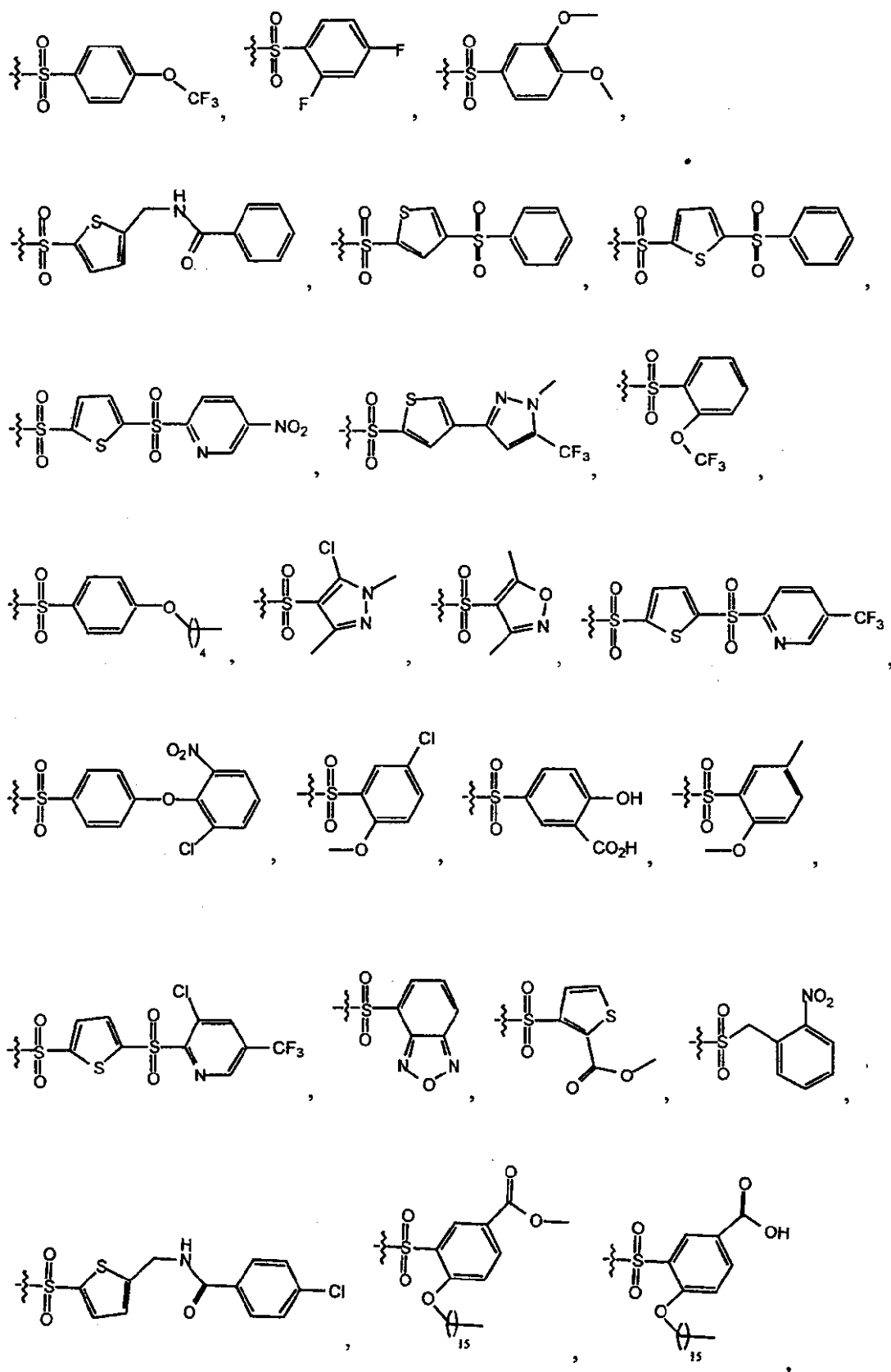
30



40

【 0 0 3 6 】

【 化 4 8 】



10

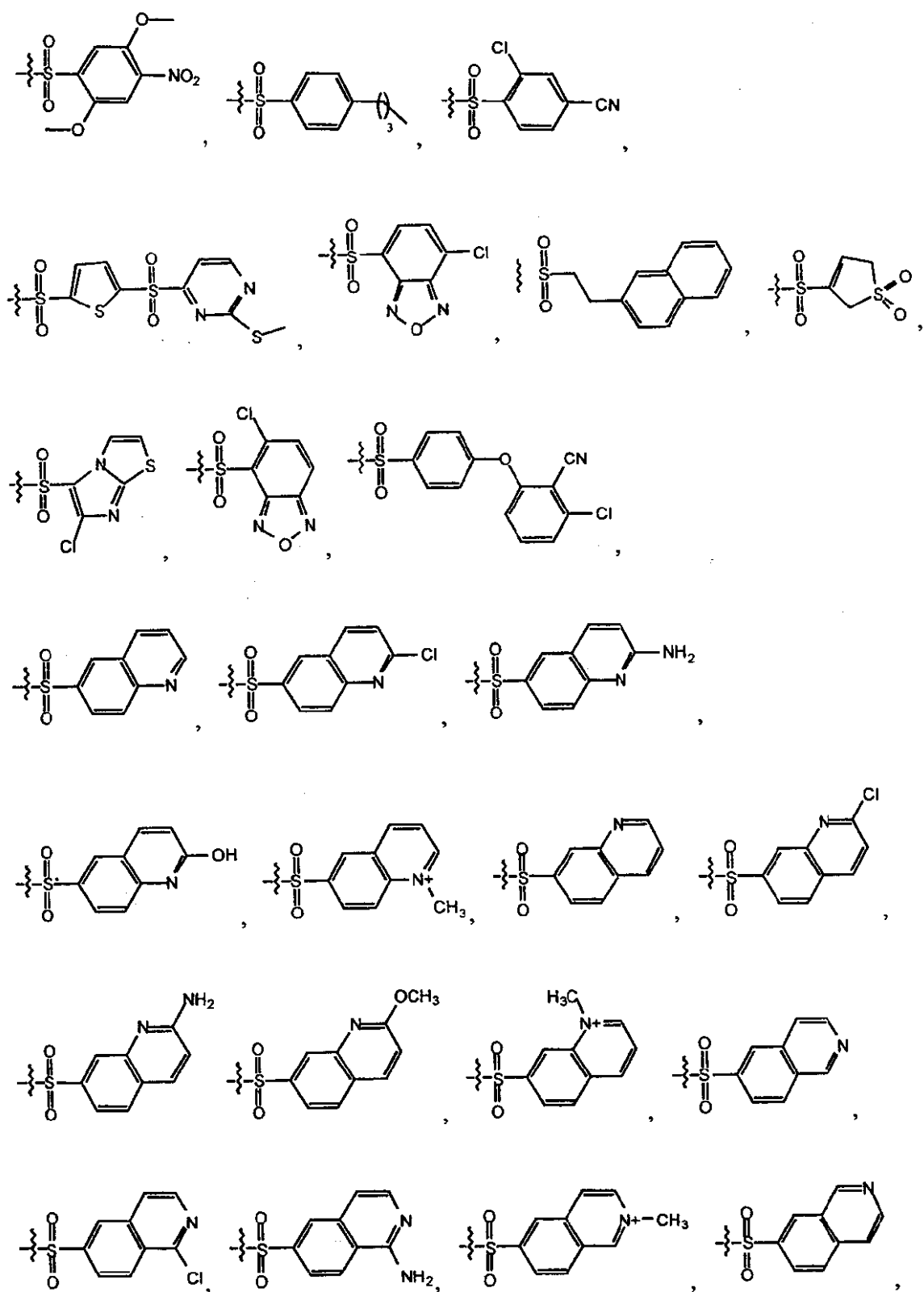
20

30

40

【0037】

【化49】



10

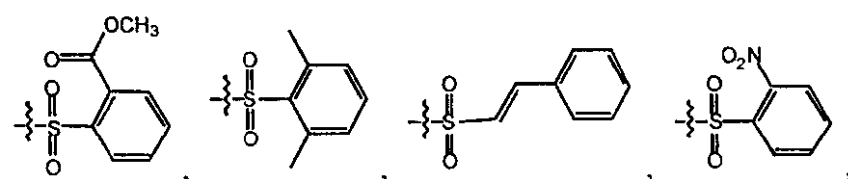
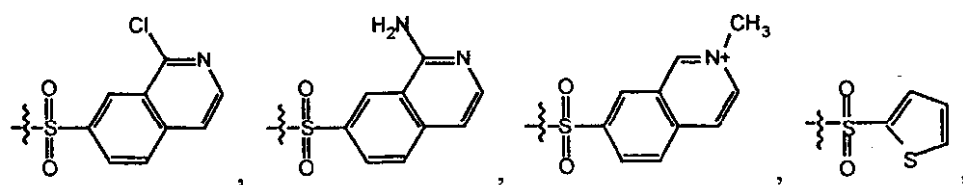
20

30

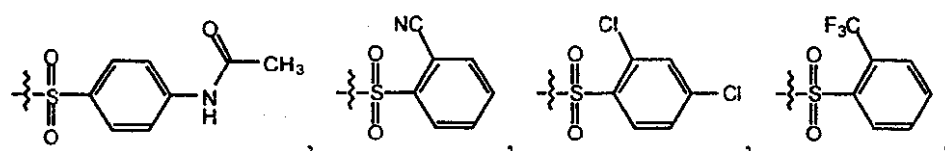
40

【 0 0 3 8 】

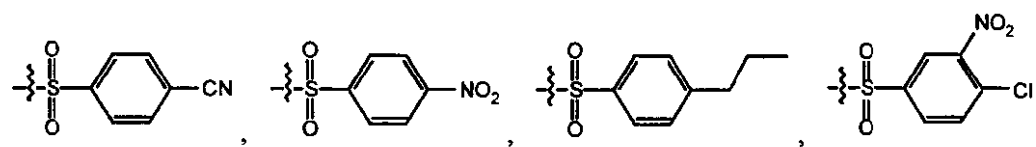
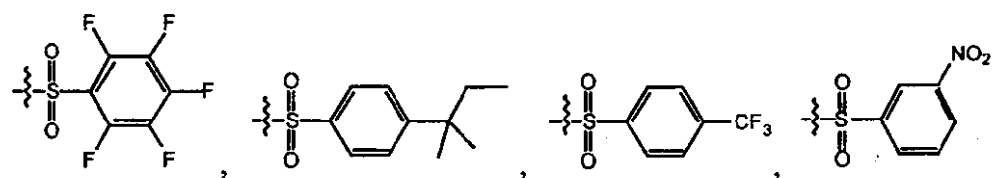
【 化 5 0 】



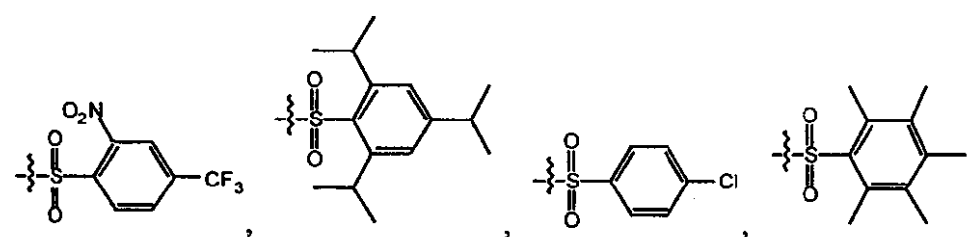
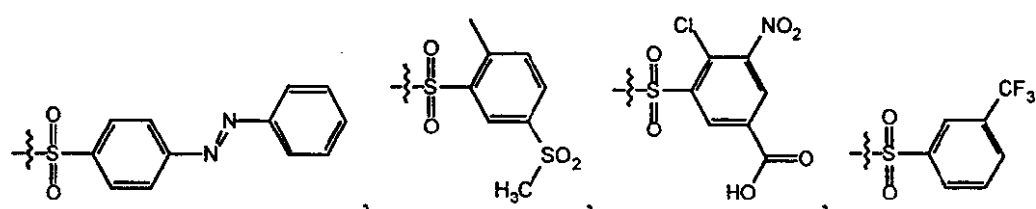
10



20



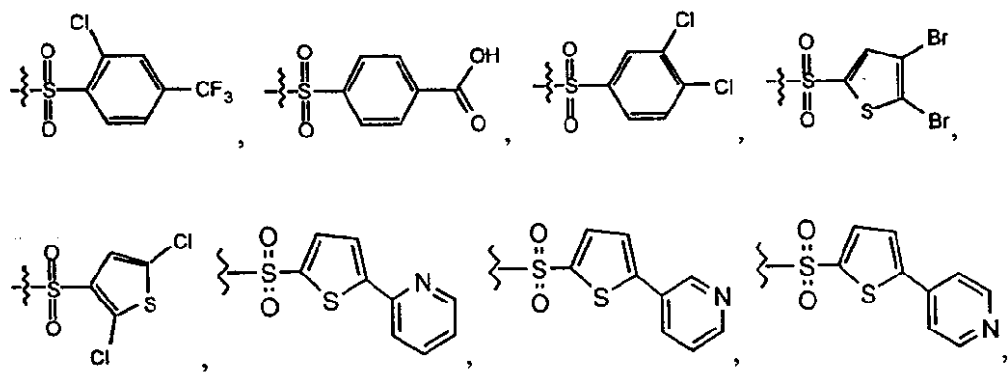
30



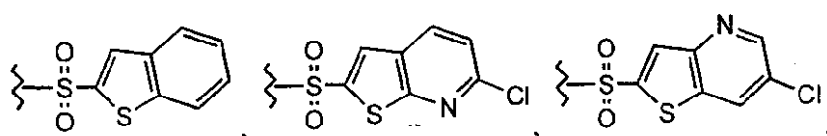
40

【0039】

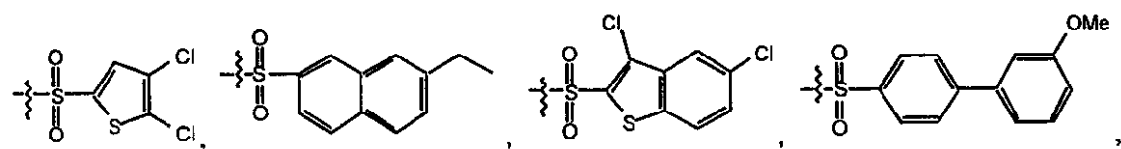
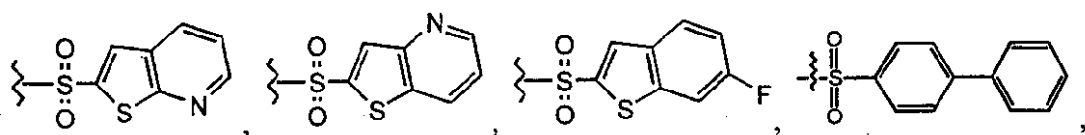
【化51】



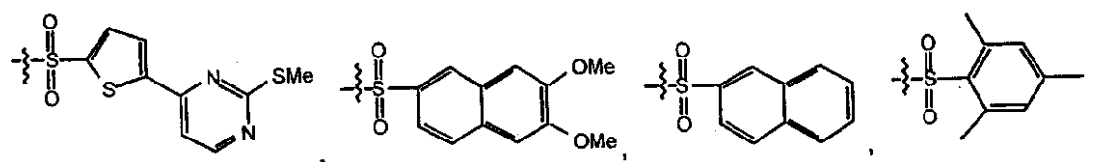
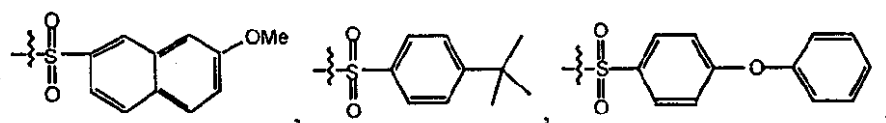
10



20



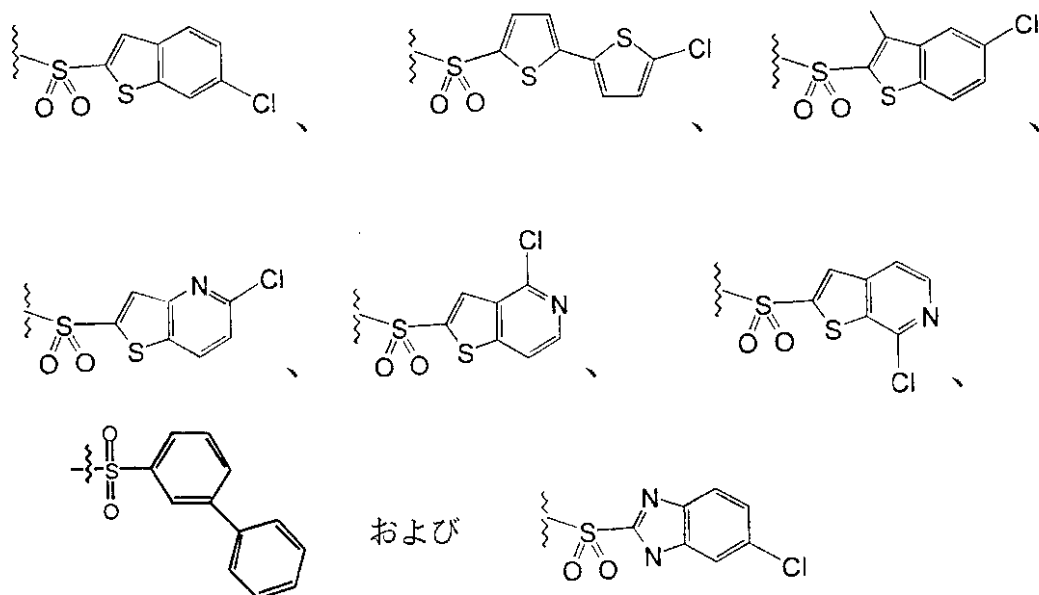
30



40

【 0 0 4 0 】

【 化 5 2 】



10

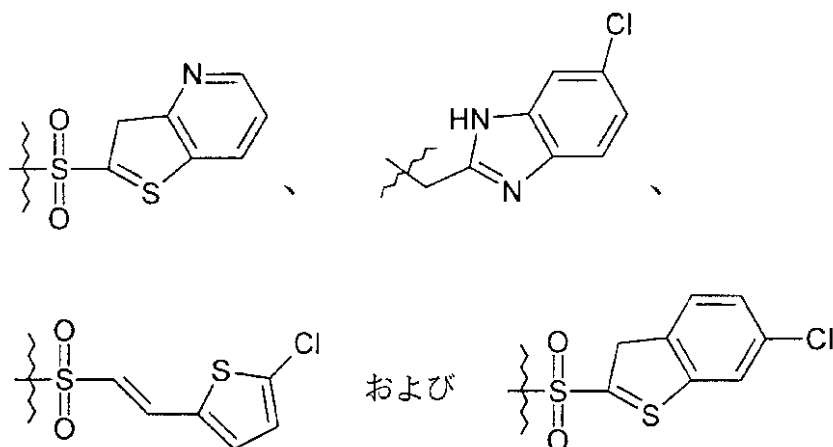
からなる群より選ばれる式 I の化合物である。

【0041】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_2$ が

【化53】

20



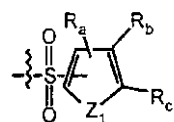
30

からなる群より選ばれる式 I の化合物である。

【0042】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_2$ が

【化54】



40

であり、 $R_a$ が、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $Y^1Y^2N-$ 、ハロゲン、 $-CO_2R_d$ 、 $-C(O)NY^1Y^2$ 、 $-(CH_2)_xOR_d$ 、 $-(CH_2)_xNY^1Y^2$ または $-CN$ であり、

$R_b$ および $R_c$ が、独立して水素、ヒドロキシ、アルコキシ、 $Y^1Y^2N-$ 、ハロゲン、 $-CO_2R_d$ 、 $-C(O)NY^1Y^2$ 、 $-(CH_2)_xOR_d$ 、 $-(CH_2)_xNY^1Y^2$ 、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキル、場合により置換されたアラルケニルまたは場合により置換されたヘテロアラルケニルから選ばれるか

50

または  $R_b$  および  $R_c$  がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって場合により置換された 5～7 員の縮合シクロアルキルまたは場合により置換された 5～7 員の縮合ヘテロシクリル環または場合により置換された 6 員の縮合アリールまたは場合により置換された 5～6 員の縮合ヘテロアリール環を形成し、

$R_d$  が、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり、

$Y^1$  および  $Y^2$  が、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、

または  $Y^1$  および  $Y^2$  が、 $Y^1$  および  $Y^2$  が結合している N と一緒にあって 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

$Z_1$  が S または  $-CH=CH-$  であり、

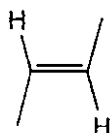
そして x が 1、2、3、4 または 5 である、式 I の化合物である。

#### 【0043】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_3$  が、場合により置換されたアラルケニルまたは場合により置換されたヘテロアラルケニル、より好ましくは、場合により置換されたヘテロアラルケニルである式 I の化合物である。

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_3$  が場合により置換されたアラルケニルまたは場合により置換されたヘテロアラルケニルであるときに、そのアルケニル部分が、式

#### 【化 5 5】

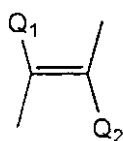


である、式 I の化合物である。

#### 【0044】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_3$  が場合により置換されたアラルケニルまたは場合により置換されたヘテロアラルケニルであるときに、そのアルケニル部分が、式

#### 【化 5 6】



[式中、 $Q_1$  および  $Q_2$  の一方が、水素、低級アルキル（より好ましくは、メチル）またはハロ（より好ましくは、フルオロまたはクロロ）であり、そして  $Q_1$  および  $Q_2$  の他方が、低級アルキル（より好ましくは、メチル）またはハロ（より好ましくは、フルオロまたはクロロ）である] である、式 I の化合物である。

#### 【0045】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_3$  が、場合により置換されたアラルケニルである時そのアリール部分が、ハロ置換されたフェニルである、より好ましくは、クロロ置換されたフェニルである、式 I の化合物である。

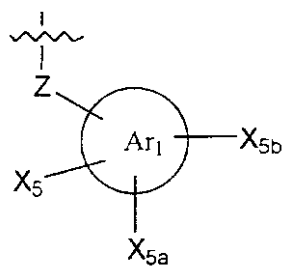
本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $R_3$  が、場合により置換されたヘテロアラルケニルである時、そのヘテロアリール部分が、ハロ置換されたチエニル、より好ましくは、2-クロロチエン-5-イルである、式 I の化合物である。

本発明の別の好ましい化合物の態様は、Z がメチレニルである、式 I の化合物である。

#### 【0046】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、

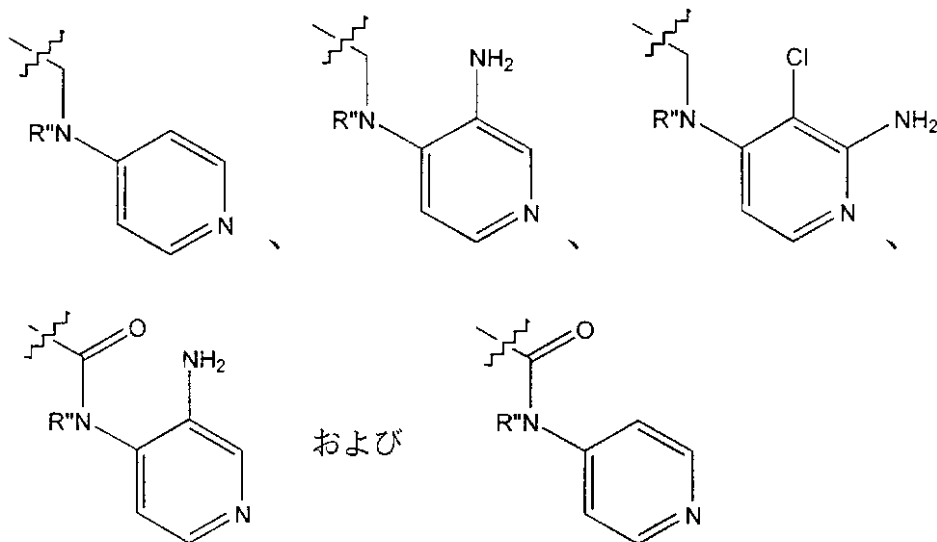
#### 【化 5 7】



が、

【化 5 8】

10



20

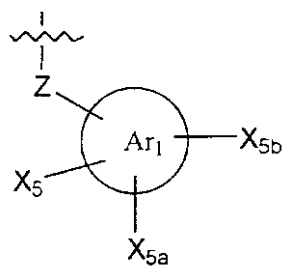
からなる群より選ばれる、式 I の化合物である。

【 0 0 4 7】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、

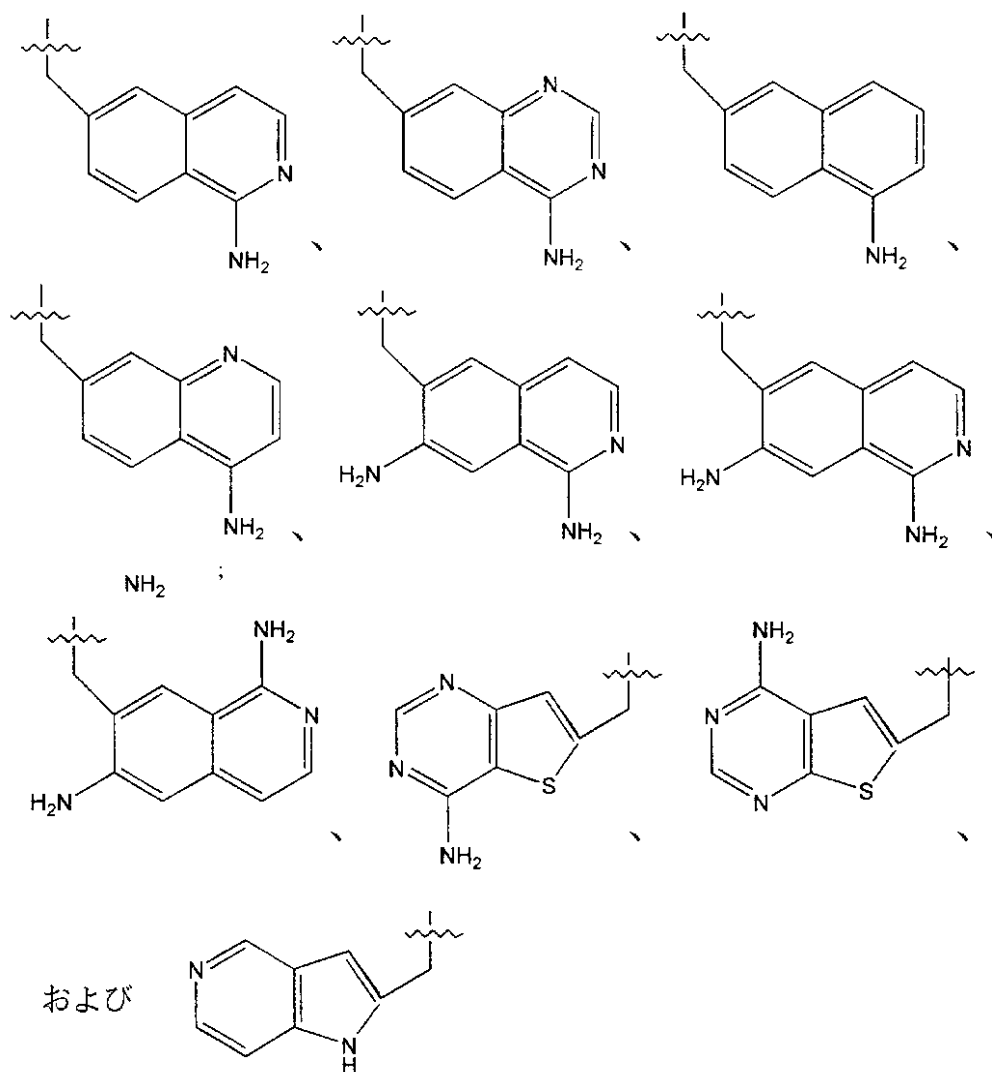
【化 5 9】

30



が、

【化 6 0】



からなる群より選ばれる、式 I の化合物である。

【0048】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $Z_1$ が $-CH=CH-$ であり、そして $R_b$ および $R_c$ が、 $R_b$ および $R_c$ が結合している炭素原子と一緒に好ましくは少なくとも一つのヘテロ原子（それは、好ましくはNである）を含む、場合により置換された5または6員のヘテロアリール環または場合により置換された6員のアリール環を形成し、そして前記任意の置換基が、好ましくはクロロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる、式 I の化合物である。

【0049】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $Z_1$ が $-CH=CH-$ であり、 $R_b$ が水素であり、そして $R_c$ が、場合により置換されたヘテロアリール環、好ましくは5または6員のヘテロアリール環、より好ましくは少なくとも一つのヘテロ原子（これは好ましくはNまたはSである）を含むもの、または場合により置換された6員のアリール環であり、そして前記任意の置換基が、好ましくはクロロ、ヒドロキシまたはアミノである、式 I の化合物である。

【0050】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $Z_1$ がS（硫黄）である、式 I の化合物である。  
本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $Z_1$ がS（硫黄）であり、そして $R_b$ および $R_c$ が、 $R_b$ および $R_c$ が結合している炭素原子と一緒に好ましくは少なくとも一つのヘテロ原子（それは、好ましくはNである）を含む、場合により置換された5または6員のヘテロアリール環または場合により置換された6員のアリール環を形成し、そして前記任意の置換基が、好ましくはクロロ、ヒドロキシまたはアミノである、式 I の化合物である。

## 【0051】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $Z_1$ がS（硫黄）であり、 $R_b$ が水素であり、そして $R_c$ が、場合により置換されたヘテロアリール環、好ましくは5または6員のヘテロアリール環、好ましくは少なくとも一つのヘテロ原子（これは好ましくはNまたはSである）を含むもの、または場合により置換された6員のアリール環であり、そして前記任意の置換基が、好ましくはクロロ、ヒドロキシまたはアミノである、式Iの化合物である。

## 【0052】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、Zがメチレニルであり、そしてmが1である、式Iの化合物である。

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $X_2$ および $X_{2a}$ が、一緒になってオキソである、式Iの化合物である。

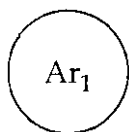
10

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $X_1$ 、 $X_{1a}$ 、 $X_3$ および $X_4$ の各々がHである、式Iの化合物である。

## 【0053】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、

## 【化61】



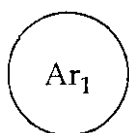
20

が、場合により置換されたイソキノリニルであり、さらに好ましくは、イソキノリニルがその7-位でZに付いている、式Iの化合物である。

## 【0054】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、

## 【化62】



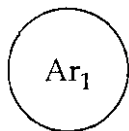
が、場合により置換されたキノリニルであり、さらに好ましくは、キノリニルがその7-位でZに付いている、式Iの化合物である。

30

## 【0055】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、

## 【化63】



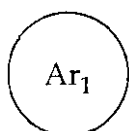
が、場合により置換されたキナゾリニルであり、さらに好ましくは、キナゾリニルがその7-位でZに付いている、式Iの化合物である。

40

## 【0056】

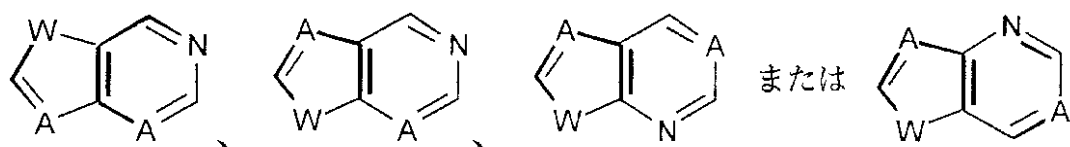
本発明の別の好ましい化合物の態様は、

## 【化64】



が、式

## 【化65】



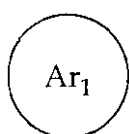
の場合により置換された部分であり、そしてWが、S、Oまたは $\text{NR}_{11}$ （ここで、 $\text{R}_{11}$ は、H、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたは $\text{R}_8(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_q-$ である）であり、そしてAは独立してCHまたはNであり、より好ましくは、部分がWを含む環によって、Zに結合しており、そしてさらに好ましくは、部分がその2-位で、Wを含む環によって、Zに結合している、式Iの化合物である。

10

## 【0057】

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ の一つは、H、ヒドロキシまたはアミノであり、より好ましくはZが付いている近位の環の位置に隣接した位置で、

## 【化66】



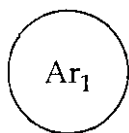
の近位の環上でヒドロキシまたはアミノ置換された、式Iの化合物である。

## 【0058】

20

本発明の別の好ましい化合物の態様は、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ の一つが、

## 【化67】



の遠位の環において、その窒素に対して $\alpha$ 位で、H、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、（場合により置換された低級アルキル） $\text{HN}-$ 、（ヒドロキシ） $\text{HN}-$ および（アミノ） $\text{HN}-$ から選ばれた置換基である、式Iの化合物である。

## 【0059】

30

本発明の好ましい種は、

3-[[1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]- (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] プロピオン酸メチルエステル、

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル)-(3-エチルブチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[ベンジル-(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) チアゾール-5-イルメチルアミノ] ピロリジン-2-オン

40

、  
1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル)-(2H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ] ピロリジン-2-オン、

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(6-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

50

## 【0060】

3- { [1- (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3-  
 (S)-イルアミノ] メチル} - 1H-キノリン-2-オン、  
 1- (7-アミノチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イルメチル) - 3- (R) - [ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 2- (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホン酸 [2-オキソ-1- (1H-  
 ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-3- (R) -イル] アミ  
 ド、  
 { [2- (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] - [2-オキソ-1-  
 (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-3- (R) -イ  
 ル] アミノ} 酢酸イソプロピルエステル、  
 1- (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 3- (R) - [ (5-クロロ-1H-イ  
 ンドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-スルホン酸 [1- (4-アミノキノリン-  
 7-イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] アミド、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イル-  
 メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (R, S) -イル] アミドトリフルオロアセテ  
 ート、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イル-  
 メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミド塩酸塩、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イル-  
 メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミドトリフルオロアセテート、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イル-  
 メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] アミドトリフルオロアセテート、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-ヒドロキシイソキノリン-7-イル  
 メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (R, S) -イル] アミド、

10

20

## 【0061】

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イルメ  
 チル) - 2-オキソピロリジン-3- (R, S) -イル] メチルアミドトリフルオロアセ  
 テート、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イルメ  
 チル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] メチルアミドトリフルオロアセテ  
 ート、  
 ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イルメ  
 チル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミドトリフルオロアセテート、  
 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン  
 -7-イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミドトリフルオロア  
 セテート、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1-アミノ-6-メトキシイソキノリ  
 ン-7-イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミド塩酸塩、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (6-メトキシイソキノリン-7-イル  
 メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミドトリフルオロアセテート、  
 4- (2-クロロ-6-ニトフェノキシ) ベンゼンスルホン酸 [1- (1-アミノ-6-  
 メトキシイソキノリン-7-イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル]  
 アミドトリフルオロアセテート、  
 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (1, 6-ジアミノイソキノリン-7-  
 イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミドトリフルオロアセテ  
 ート、  
 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1- (1, 6-ジアミノイソキ  
 ノリン-7-イル-メチル) - 2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミドトリフ

30

40

50

ルオロアセテート、

【0062】

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] メチルアミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-ヒドロキシキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] メチルアミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] メチルアミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-ヒドロキシキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] メチルアミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-ヒドロキシキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

【0063】

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルエチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキナゾリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] メチルアミドトリフルオロアセテート

、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-(6-アミノチエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(7-アミノチエノ [2,3-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(7-ヒドロキシチエノ [2,3-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-ヒドロキシチエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-c] ピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

【0064】

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

チエノ [2,3-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

4-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

5'-クロロ [2,2'-ビチオフェニル-5-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イル-メチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イル-メチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

5'-クロロ [2,2'-ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-キナゾリン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

【0065】

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

5'-クロロ [2,2'] -ビチオフェニル-5-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1,6-ジアミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

5'-クロロ [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イル-メチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

3-(R)-5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

2-(S)-[ [1-(4-アミノ-キノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-イル] -(6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン-イル)-アミノ] -酢酸メチルエステル、トリフルオロアセテート、

2-(S)-6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-キノリン-7-イル-メチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル] -アミド、トリフルオロアセテート、

10

20

30

40

50

2-(s)-(5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸[1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-アミド、トリフルオロアセテート、

【0066】

チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸[1-(4-アミノキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド、ジトリフルオロアセテート、

N-(3-アミノピリジン-4-イル)-2-[3-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]-アセトアミド、

2-[3-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-ピリジン-4-イルアセトアミド、

6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホン酸{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-(S)-イル}-アミドトリフルオロアセテート、

5'-クロロ[2,2']ピチオフエニル-5-スルホン酸{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

6-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-スルホン酸{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミドトリフルオロアセテート、

チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

2-(5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

(S)-5'-クロロ[2,2']ピチオフエニル-5-スルホン酸{1-[2-(2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

(S)-6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホン酸{1-[2-(2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

【0067】

((6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸メチルエステル、

((6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸トリフルオロアセテート、

6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホン酸アリル-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-スルホン酸メチル-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド、

(S)-2-(5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸{1-[2-(2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル}-アミドトリフルオロアセテート、

(S)-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸{1-[2-(2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ)エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル}-アミドジトリフルオロアセテート、

([2-(5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホニル]-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸メチルエステル、

10

20

30

40

50

( [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - エテンスルホニル ] - { 2 - オキソ - 1 - [ 2 - ( ピリジン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - アミノ ) - 酢酸イソプロピルエステル、

( [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - エテンスルホニル ] - { 2 - オキソ - 1 - [ 2 - ( ピリジン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - アミノ ) - 酢酸トリフルオロアセテート、

# 【 0 0 6 8 】

2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - エテンスルホン酸 ( 2 - メトキシ - エチル ) - { 2 - オキソ - 1 - [ 2 - ( ピリジン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - アミドトリフルオロアセテート、

( [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - エテンスルホニル ] - { 2 - オキソ - 1 - [ 2 - ( ピリジン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - アミノ ) - 酢酸エチルエステルトリフルオロアセテート、

3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - N - { 2 - オキソ - 1 - [ 2 - ( ピリジン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - アクリルアミドトリフルオロアセテート、

1 - [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) 尿素トリフルオロアセテート、

N - [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] - 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イルオキシ ) アセトアミドトリフルオロアセテート、

1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 3 - ( S ) - [ ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イルメチル ) アミノ ] ピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート、

1 - [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] - 3 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) 尿素トリフルオロアセテートおよび 5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] アミドトリフルオロアセテート、

{ [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] - [ 3 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) アクリロイル ] アミノ } 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

6 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( R ) - イル ] アミドトリフルオロアセテート、

# 【 0 0 6 9 】

チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - スルホン酸 [ 1 - ( 1 - アミノイソキノリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( R ) - イル ] アミドトリフルオロアセテート、

1 - ( 4 - アミノキノリン - 7 - イルメチル ) - 3 - ( S ) - [ ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イルメチル ) アミノ ] ピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート、

1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 3 - ( S ) - [ 3 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) アリルアミノ ] ピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート、

N - [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] - 3 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) アクリルアミドトリフルオロアセテート、

1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 3 - ( S ) - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル ) アミノ ] ピロリジン - 2 - オントリフルオロアセテート、

{ [ 1 - ( 4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ( S ) - イル ] [ 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) エテンスルホニル ] アミノ } 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

{ [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

{ [1- (アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] [3- (5-クロロチオフェン-2-イル) アリル] アミノ} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

{1- [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] -3- (5-クロロチオフェン-2-イル) ウレイド} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

#### 【0070】

N- [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] -3- (5-クロロチオフェン-2-イル) アクリルアミドトリフルオロアセテート、

1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -3- (R) - [ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オントリフルオロアセテート、

1- [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] -3- (5-クロロチオフェン-2-イル) 尿素トリフルオロアセテートおよび5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] アミドトリフルオロアセテート、

{ [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

1- (4-アミノキノリン-7-イルメチル) -3- (S) - [ (5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オントリフルオロアセテート、

5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] -アミドトリフルオロアセテート、

2- (5-クロロチオフェン-2-イル) -エテンスルホン酸 [1- (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] -アミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] -アミドトリフルオロアセテート、

2- (5-クロロチオフェン-2-イル) -エテンスルホン酸 [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] -アミドトリフルオロアセテート、

#### 【0071】

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] -アミドトリフルオロアセテート、

5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (S) - [1- (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 (S) - [1- (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (S) - [1- (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

10

20

30

40

50

5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 (S) - [1 - (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミドトリフルオロアセテート、  
 2 - (5-クロロ-チオフェン-2-イル) - エテンスルホン酸 (S) - [1 - (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミドトリフルオロアセテート、  
 5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S) - 1 - (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミドトリフルオロアセテート、  
 5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S) - 1 - (4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミドトリフルオロアセテート、  
 5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [(S) - 1 - (4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] アミドトリフルオロアセテート、

【0072】

チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [(S) - 1 - (4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミドトリフルオロアセテート、  
 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S) - 1 - (4-アミノチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミドトリフルオロアセテート、  
 5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1 - (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3 - (S) - イル] アミドトリフルオロアセテート、  
 チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1 - (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3 - (S) - イル] アミドトリフルオロアセテート、および  
 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S) - 1 - (4-アミノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミド

からなる群より選ばれる。

【0073】

本発明のさらに好ましい種は、

3 - [ [1 - (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 2-オキソピロリジン-3 - (R) - イル] - (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] プロピオン酸メチルエステル、  
 1 - (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 3 - (R) - [ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) - (3-エチルブチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 1 - (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 3 - (R) - [ベンジル - (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 1 - (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 3 - (R) - [ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) チアゾール-5-イルメチルアミノ] ピロリジン-2-オン、  
 1 - (4-アミノキノリン-7-イルメチル) - 3 - (R) - [(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) - (2H-ピラゾール-3-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 1 - (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) - 3 - (S) [ (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 1 - (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) - 3 - (S) [ (6-クロロチエノ [2

, 3-b] ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、  
 1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、3-{[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イルアミノ] メチル}-1H-キノリン-2-オン、  
 1-(7-アミノチエノ[3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-3(R)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

【0074】

2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ[3,2-c] ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-3-(R)-イル] アミド、

10

{[2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル]-[2-オキソ-1-(1H-ピロロ[3,2-c] ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-3-(R)-イル] アミノ} 酢酸イソプロピルエステル、

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン、

5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] アミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

20

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸-[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] メチルアミドトリフルオロアセテート、

ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

30

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸-[1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

【0075】

6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

40

ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ[3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソ-3-イル] アミドトリフルオロアセテート、

ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ[3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソ-3-イル] アミドトリフルオロアセテート、

5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホン酸-[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロ

50

アセテート、

5-ピリジン-3-イル-チオフエン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

【0076】

ベンゾチオフエン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフエン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフエン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフエン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフエニル-5-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフエン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

【0077】

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフエン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフエニル-5-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド、

2-(5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフエニル-5-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

2-(5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

3-(R)-5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル] -アミドトリフルオロアセテート、

2-(S)- [1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル] - (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル) - アミノ  
] - 酢酸メチルエステル, トリフルオロアセテート、

2 - (S) - 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1 - (4-アミノ  
-キノリン-7-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミド, トリフ  
ルオロアセテート、

2 - (s) - (5-クロロチオフェン-2-イル) - エテンスルホン酸 [1 - (4-ア  
ミノ-キノリン-7-イルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - アミド, ト  
リフルオロアセテート、

# 【0078】

チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1 - (4-アミノ-キノリン-6-イ  
ルメチル) - 2-オキソ-ピロリジン-3 - (S) - イル] アミド, ジトリフルオロアセ  
テート、

10

N - (3-アミノピリジン-4-イル) - 2 - [3 - (7-メトキシナフタレン-2-  
スルホニルアミノ) - 2-オキソ-ピロリジン-1-イル] - アセトアミド、

2 - [3 - (7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ) - 2-オキソ-ピロリ  
ジン-1-イル] - N-ピリジン-4-イル-アセトアミド、

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1 - [2 - (ピリジ  
ン-4-イル-アミノ) エチル] - ピロリジン-3 - (S) - イル} - アミドトリフルオ  
ロアセテート、

5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 {2-オキソ-1 - [2 -  
(ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミド、

20

6-クロロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1 - [2 -  
(ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミドトリフルオ  
ロアセテート、

チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1 - [2 - (ピリジン-  
4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミドジトリフルオロアセテ  
ート、

2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) - エテンスルホン酸 {2-オキソ-1 - [2 -  
(ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミド、

(S) - 5'-クロロ [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 {1 - [2 - (2  
-アミノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ) - エチル-2-オキソ-ピロリジン  
-3-イル} - アミドジトリフルオロアセテート、

30

(S) - 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {1 - [2 - (2-アミ  
ノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - 2-オキソ-ピロリジン-3  
-イル} - アミドジトリフルオロアセテート、

# 【0079】

((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル) - {2-オキソ-1 - [2  
- (ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3 - (イル} - アミノ) -  
酢酸メチルエステル、

((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル) - {2-オキソ-1 - [2  
- (ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミノ) - 酢酸ト  
リフルオロアセテート、

40

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸アリル - {2-オキソ-1 - [2  
- (ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミド、

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸メチル {2-オキソ-1 - [2 -  
(ピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - ピロリジン-3-イル} - アミド、

(S) - 2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) - エテンスルホン酸 {1 - [2 - (2-ア  
ミノ-3-クロロピリジン-4-イルアミノ) - エチル] - 2-オキソ-ピロリ  
ジン-3-イル} アミドトリフルオロアセテート、

(S) - チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 {1 - [2 - (2-アミノ-3

50

ークロロピリジンー４－イルアミノ)－エチル]－２－オキソピロリジンー３－イル  
}－アミドトリフルオロアセテート、

([２－(５－クロロチオフエンー２－イル)－エテンシルホニル]－{２－オキソ  
１－[２－(ピリジンー４－イルアミノ)－エチル]－ピロリジンー３－イル}－アミ  
ノ)－酢酸メチルエステル、

([２－(５－クロロチオフエンー２－イル)－エテンシルホニル]－{２－オキソ  
１－[２－(ピリジンー４－イルアミノ)－エチル]－ピロリジンー３－イル}－アミノ  
)－酢酸イソプロピルエステル、

([２－(５－クロロチオフエンー２－イル)－エテンシルホニル]－{２－オキソ  
１－[２－(ピリジンー４－イルアミノ)－エチル]－ピロリジンー３－イル}－アミノ  
)－酢酸トリフルオロアセテート、

10

# 【００８０】

２－(５－クロロチオフエンー２－イル)－エテンシルホン酸(２－メトキシエチル  
)－{２－オキソ１－[２－(ピリジンー４－イルアミノ)－エチル]－ピロリジン  
３－イル}－アミドトリフルオロアセテート、

([２－(５－クロロチオフエンー２－イル)－エテンシルホニル]－{２－オキソ  
１－[２－(ピリジンー４－イルアミノ)－エチル]－ピロリジンー３－イル}－アミノ  
)－酢酸エチルエステルトリフルオロアセテート、

３－(５－クロロチオフエンー２－イル)－N－{２－オキソ１－[２－(ピリジン  
ー４－イルアミノ)－エチル]－ピロリジンー３－イル}－アクリルアミドトリフルオ  
アセテート、

20

１－[１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－  
(S)－イル]－３－(４－クロロフェニル)尿素トリフルオロアセテート、

N－[１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－  
(S)－イル]－２－(５－クロロチオフエンー２－イルオキシ)アセトアミドトリフル  
オロアセテート、

１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－３－(S)－[(５－クロロ１H－  
インドールー２－イルメチル)アミノ]ピロリジンー２－オントリフルオロアセテート、

１－[１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－  
(S)－イル]－３－(５－クロロチオフエンー２－イル)尿素トリフルオロアセテートお  
よび５－クロロチオフエンー２－カルボン酸[１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメ  
チル)－２－オキソピロリジンー３－(S)イル]アミドトリフルオロアセテート、

30

{[１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－  
(S)－イル]－[３－(５－クロロチオフエンー２－イル)アクリロイル]アミノ}酢酸  
メチルエステルトリフルオロアセテート、

６－クロロベンゾ[b]チオフエンー２－スルホン酸[１－(４－アミノキナゾリンー  
７－イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－(R)－イル]アミドトリフルオロアセ  
テート、

# 【００８１】

チエノ[3,2-b]ピリジンー２－スルホン酸[１－(１－アミノイソキノリンー７－  
イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－(R)－イル]アミドトリフルオロアセテ  
ート、

40

１－(４－アミノキノリンー７－イルメチル)－３－(S)－[(５－クロロ１H－  
インドールー２－イルメチル)アミノ]ピロリジンー２－オントリフルオロアセテート、

１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－３－(S)－[３－(５－クロロチ  
オフエンー２－イル)アリルアミノ]ピロリジンー２－オントリフルオロアセテート、

N－[１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－２－オキソピロリジンー３－  
(S)－イル]－３－(５－クロロチオフエンー２－イル)アクリルアミドトリフルオ  
アセテート、

１－(４－アミノキナゾリンー７－イルメチル)－３－(S)－[(５－クロロ１H－

50

ベンズイミダゾール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オントリフルオロアセテート、

{ [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] [2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] アミノ} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

{ [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

{ [1-(アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] [3-(5-クロロチオフェン-2-イル) アリル] アミノ} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

{ 1-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-3-(5-クロロチオフェン-2-イル) ウレイド} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

#### 【0082】

N-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]-3-(クロロチオフェン-2-イル) アクリルアミドトリフルオロアセテート、

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(R)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オントリフルオロアセテート、

1-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]-3-(5-クロロチオフェン-2-イル) 尿素トリフルオロアセテートおよび5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

{ [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ} 酢酸メチルエステルトリフルオロアセテート、

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オントリフルオロアセテート、

5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] アミド、

7-メトキシ-ナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-キナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(4-アミノ-キナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

#### 【0083】

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-キナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] アミドトリフルオロアセテート、

5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [

10

20

30

40

50

3,2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 (S)-[1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

10

5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

20

#### 【0084】

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

30

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、および

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

からなる群より選ばれる。

#### 【0085】

本発明のなおさらに好ましい種は、

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

40

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)アミノ]ピロリジン-2-オントリフルオロアセテート、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド、

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(4-アミノ-キノゾリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、

50

2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸(S)-[1-(4-アミノチエノ[3,2-d]ピリジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-アミドトリフルオロアセテート、  
チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]アミドトリフルオロアセテート、

6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-(S)-イル}-アミドトリフルオロアセテート、

【0086】

((6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]-ピロリジン-3-(イル)-アミノ}-酢酸メチルエステル、

チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸[2-オキソ-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]アミドトリフルオロアセテート、

チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミドトリフルオロアセテート、

2(S)-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸[1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドトリフルオロアセテート、および

6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドビストリフルオロアセテート  
からなる群より選ばれる。

【0087】

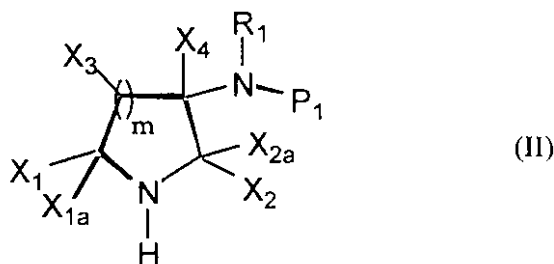
また、本発明は、本明細書中で注目した本発明の好ましい態様の全ての組合せを包含する。

式Iの化合物は、知られている方法を適用または適合させることによって製造することができ、それはこれまで使用されたかまたは文献に記載されている方法のことである。

【0088】

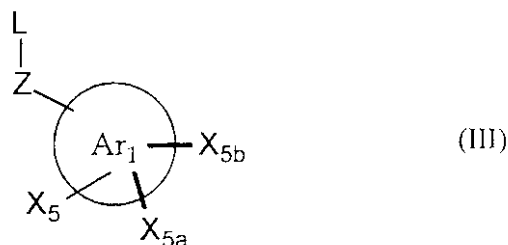
式I(式中、 $Ar_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ 、 $X_{5b}$ 、 $Z$ および $m$ は、上記定義された通りであり、 $X_1$ および $X_{1a}$ はHであり、そして $X_2$ および $X_{2a}$ は一緒になってオキソを形成する)の化合物を製造するための本発明による製造実施態様は、式II

【化68】



(式中、 $X_3$ 、 $X_4$ および $m$ は、上記定義された通りであり、 $X_1$ および $X_{1a}$ は、Hであり、 $X_2$ および $X_{2a}$ は、一緒になってオキソを形成し、そして $P_1$ は、(アルキル、アラルキルまたはアリール)カルバメートである)の化合物を、式III

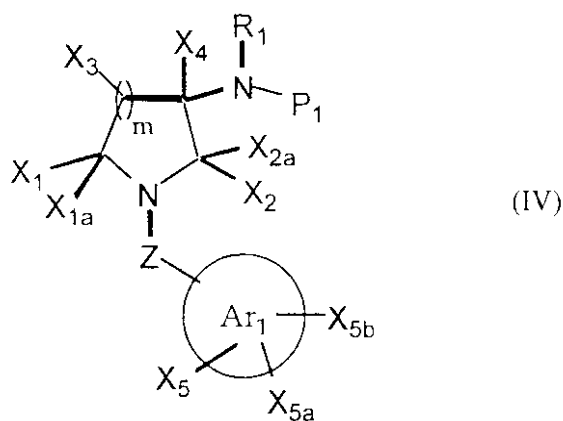
【化69】



(式中、 $A r_1$ は、二環式のヘテロアリールであり、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ 、 $X_{5b}$ および $Z$ は、上記定義された通りであり、そして $X_5$ 、 $X_{5a}$ 、 $X_{5b}$ の一つは、 $A r_1$ の遠位の環の窒素に対して $\alpha$ 位でH、クロロ、ブロモまたはアリールオキシであり、そして $L$ は脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨードまたは場合により置換された低級アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシである)の化合物と結合させて、式IV

10

【化70】



20

の化合物を得ることによって製造できる。

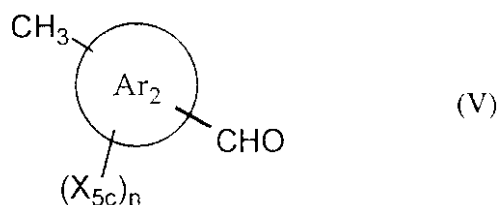
式IVの化合物は、本明細書中に記載した方法によって、式Iの化合物に転化される。

【0089】

式IIIの化合物は、極性溶媒、例えばピリジンまたはエタノールおよび塩基、例えばピペリジンまたはピリジン中、還流下で、式V、

30

【化71】

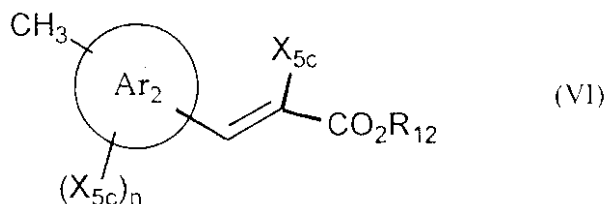


(式中、 $X_{5c}$ はH、 $R_5 R_6 N-$ 、 $R_7 O-$ 、 $R_5 R_6 N C O-$ 、 $R_5 R_6 N S O_2-$ 、 $R_7 C O-$ 、ハロ、シアノ、ニトロまたは $R_8 (O) C (C H_2)_q-$ であり、そしてそのアミノまたはヒドロキシ基は、アミノまたはヒドロキシ保護基によって、適切に保護されており、 $n$ は、0~2であり、そして $A r_2$ は、単環式アリールまたはヘテロアリール環である)の化合物を、適切なマロン酸と反応させて式VI

40

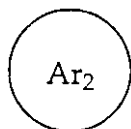
【0090】

【化72】



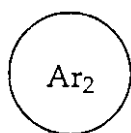
(式中、 $R_{12}$ は、Hであり、カルボキシメチリデン部分に付いている $X_{5c}$ は、Hであり、 $X_{5c}$ は、

【化73】



に付いており、 $n$ および

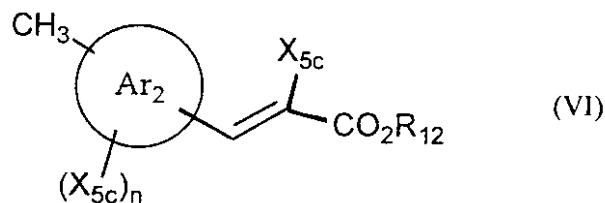
【化74】



は、上記した通りである)の化合物を得ることによって製造できる。あるいは、式Vの化合物は、THFのような不活性溶媒中で適切なウィッティヒ試薬と反応させて式VI

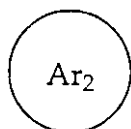
【0091】

【化75】



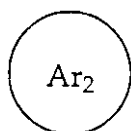
(式中、 $R_{12}$ は低級アルキルであり、

【化76】



$n$ およびカルボキシメチリデン部分または

【化77】



に付いている $X_{5c}$ は、上記の通りである)の化合物を得ることができる。 $R_{12}$ が低級アルキルである時は、エステルは適切な強酸またはアルカリ塩基によって、対応するカルボン酸(ここで、 $R_{12}$ はHである)に加水分解される。対応する酸は、標準的な方法、例えば塩化チオニルを使用して酸塩化物に転化されるか、または極性溶媒、例えばアセトンまたはTHF中で混合無水物に転化され、活性化アシル化合物が形成される。次いで、活性化アシル化合物を約 $-10^{\circ}\text{C}$ ~約 $25^{\circ}\text{C}$ で水中の $\text{NaN}_3$ の溶液で処理すると対応するアシルアジドが得られる。次いで、アシルアジド化合物は、不活性溶媒、例えばベンゼンまたはトルエン中で、約 $60^{\circ}\text{C}$ ~約 $110^{\circ}\text{C}$ でゆっくりと加熱し、次いで真空下で濃縮し、そして触媒、例えばヨウ素またはトリブチルアミンと共により高沸点の不活性溶媒、例えば

10

20

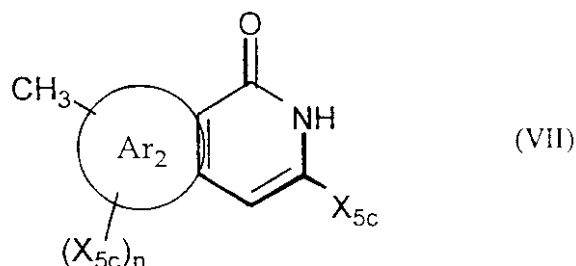
30

40

50

1,2-ジクロロベンゼンまたはフェニルエーテル中で約180℃～約240℃で加熱すると式VII

【化78】



10

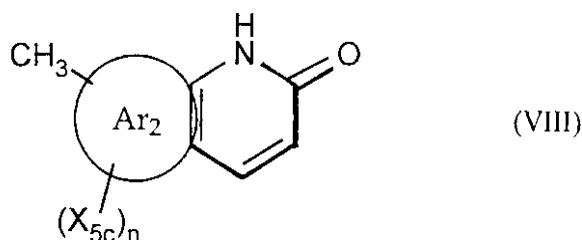
(式中、 $X_{5c}$ は、H、 $R_5R_6N-$ 、 $R_7O-$ 、 $R_5R_6NCO-$ 、 $R_5R_6NSO_2-$ 、 $R_7CO-$ 、ハロ、シアノ、ニトロまたは $R_8(O)C(CH_2)_q-$ であり、そしてそのアミノまたはヒドロキシ基は、アミノまたはヒドロキシ保護基によって、適切に保護されており、 $n$ は0、1または2であり、そして $Ar_2$ は単環式アリールまたはヘテロアリール環である)の化合物が得られる。別法として、アシルアジ化物化合物を、約190℃～約240℃で触媒、例えばヨウ素またはトリブチルアミンと共に、高沸点不活性溶媒、例えばフェニルエーテルに直接加えて式VIIの化合物を得ることができる。

【0092】

Syn., 739 (1975) (これは参照により本明細書に組み込まれている)に記載されたように製造される、式VIIIの化合物、

20

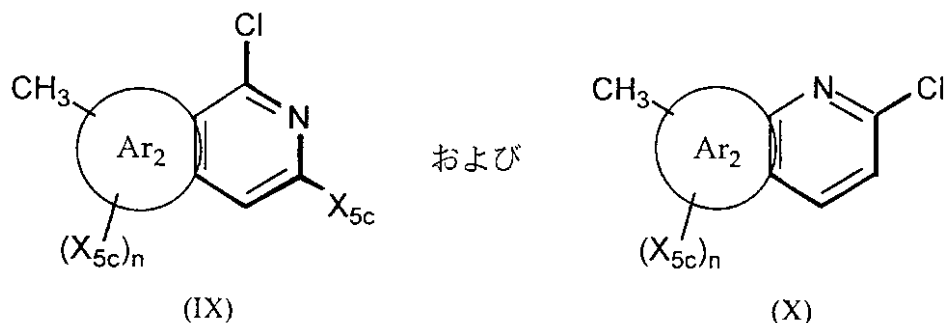
【化79】



(式中、 $X_{5c}$ は、H、 $R_5R_6N-$ 、 $R_7O-$ 、 $R_5R_6NCO-$ 、 $R_5R_6NSO_2-$ 、 $R_7CO-$ 、ハロ、シアノ、ニトロまたは $R_8(O)C(CH_2)_q-$ であり、そしてそのアミノまたはヒドロキシ基はアミノまたはヒドロキシ保護基によって、適切に保護されており、 $n$ は、0、1または2であり、そして $Ar_2$ は、単環式アリールまたはヘテロアリール環である)、または上式VIIもしくはアミノまたはヒドロキシ部分が、アミノまたはヒドロキシ保護基によって、適切に保護されているそれらの化合物は、標準的な方法、例えば $POCl_3$ または $POCl_3/PCl_5$ を用いて塩素化して、以下の対応する塩素化中間体、例えば式(IX)および(X)の化合物、

30

【化80】



40

(式中、 $X_{5c}$ 、 $n$ および $Ar_2$ は、上記定義された通りである)を得ることができる。

【0093】

さらに、式IXおよび式Xの化合物(ここで、 $X_{5c}$ は保護されたアミノ部分であり、保護は

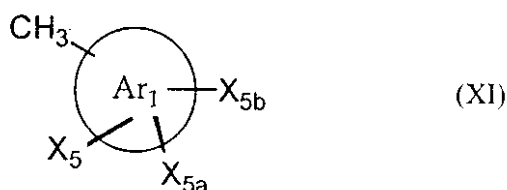
50

、酸に不安定な基、例えばアシルまたはジベンジリデンについて実施される)は、標準的な方法、例えばアルコール性溶媒、例えばエタノールまたは極性溶媒、例えば酢酸エチル中で強酸を用いて脱保護して遊離アミンを得ることができ、次いでこれを上記のようにして塩素化できる。あるいは、遊離のアミンは、 $\text{POCl}_3$ の作用によって遊離できるが、いずれの場合も遊離のアミンは、適切な保護基例えばジベンジリデンを用いて再保護できる。

【0094】

式XI

【化81】



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ は、上記定義された通りであり、そして $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ の一つは、 $\text{Ar}_1$ の遠位の環の窒素に対して $\alpha$ 位でクロロである)の化合物、例えば式IXおよびXの化合物は、 $\text{Ar}_1$ が二環式で、メチル部分が $\text{Ar}_1$ の近位の環に付いている時は、 $\text{NaBr}$ またはアリールヒドロキシ化合物、例えばフェノールおよび水酸化カリウムを用いて処理して式XIの化合物(ここで、 $\text{Ar}_1$ の遠位の環の窒素に対して $\alpha$ 位のクロロは、その位置でプロモまたはアリールオキシにより置換される)を得ることができる。

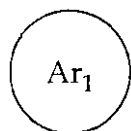
【0095】

式XIの化合物(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ は、上記定義された通りであるが、但し $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ がヒドロキシまたは水素を有するアミノである場合、ヒドロキシおよびアミノは、適切なヒドロキシおよび/またはアミノ保護基により保護されている)のメチル部分は、標準的な条件、例えば四塩化炭素のような不活性溶媒中のN-ハロスクシンイミドおよび過酸化ベンゾイルを使用してハロゲン化して、式III(式中、Lはプロモ、クロロまたはヨードであり、そして $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ の一つは、 $\text{Ar}_1$ の遠位の環の窒素に対して $\alpha$ 位でクロロ、プロモまたはアリールオキシである)の対応するハロメチル化合物を得ることができる。

【0096】

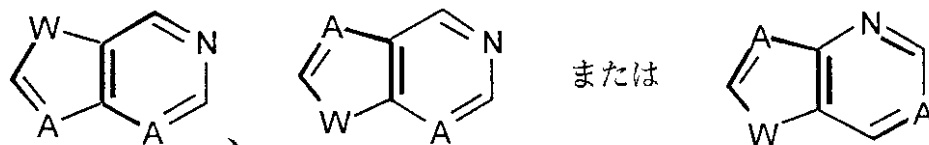
別法として、式III(式中、

【化82】



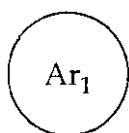
は

【化83】



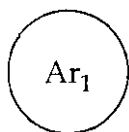
であり、AはCHであり、WはNHであり、そしてZはメチレニルであり、Lはハロであり、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ および $\text{X}_{5b}$ の一つは、

【化84】



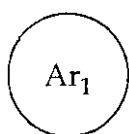
の5-員環上にあり、上記定義した置換基であるか、またはアミノまたはヒドロキシ部分が適切に保護されたものであり、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ および $X_{5b}$ のもう一方は、

【化85】



の6-員環上にあり、上記定義した置換基であるか、またはアミノまたはヒドロキシ部分が適切に保護されたものであり、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ および $X_{5b}$ のさらにもう一方は、水素、クロロ、ブromoまたはアリールオキシであって、

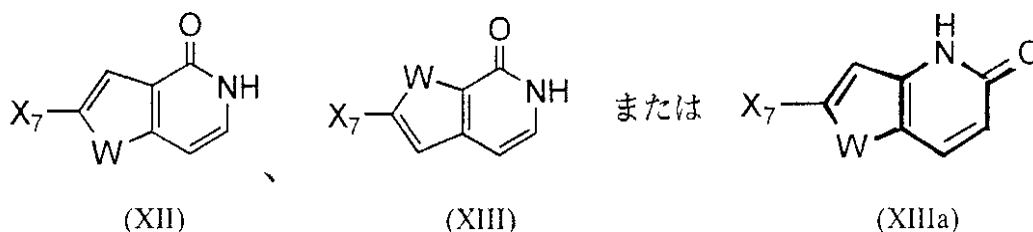
【化86】



の6-員環の窒素に対して、 $\alpha$ 置換されている)の化合物は、式XII、式XIIIまたは式XII 20  
Ia

【0097】

【化87】



(式中、WはNHであり、そして $X_6$ はHである)の化合物(J. Het. Chem., 29 359 (1992); Bull. Soc. Chim. Belg. 301 (1970); and J. Med. Chem 33 2087 (1990)に記載されているように製造され、これらはいずれも参照により、本明細書に組み込まれている)を、上記の通り $POCl_3$ または $POCl_3/PCl_5$ と反応させて、対応するクロロ化合物を得ることによって製造できる。式XIIまたは式XIII(式中、WはNHであり、そして $X_7$ はHである)の化合物は、標準的な方法、例えば塩化ベンゼンスルホニルを用いてハロゲン化溶媒、例えばジクロロメタン中、相間移動触媒、例えばテトラブチルアンモニウムクロリドの存在下で強塩基、例えば水酸化ナトリウムを用いて保護して、式XIIまたは式XIII(式中、Wは $N-SO_2Ph$ であり、そして $X_7$ はHである)の化合物を得ることができる。これらを、不活性有機溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中、約 $-78^\circ C$ ~約 $25^\circ C$ で、強塩基、例えば水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシリルアジドまたはリチウムジイソプロピルアミンで処理し、続いてクロロギ酸エチルを添加して式XIIまたは式XIII(式中、Wは $N-SO_2Ph$ であり、そして $X_7$ は $-CO_2$ 低級アルキルである)の化合物を得、これを標準的な水素化物還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムを用いて適切な有機溶媒、例えばジエチルエーテル中、約 $-10^\circ C$ ~約 $25^\circ C$ で、順に式XIIまたは式XIII(式中、Wは $N-SO_2Ph$ であり、そして $X_7$ は $-CH_2OH$ である)の化合物に転化できる。次いで、式XIIまたは式XIII(式中、Wは $N-SO_2Ph$ であり、そして $X_7$ は $-CH_2OH$ である)の化合物は、標準的な条件、例えば $PBr_3$ を用いて有機溶媒、例えばジエチルエーテル中でハロゲン化して、上記定義された式IIIの化合物を得ることができる。

10

20

30

40

50

【0098】

別法として、式IIIの化合物は、式XIVまたはXV

【化88】



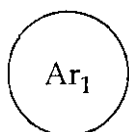
(式中、WおよびX<sub>7</sub>は本明細書中で定義された通りである)の適切なβ-アリアルまたはβ-ヘテロアリアルアミノ酸を、塩基性条件下で水素化ナトリウムまたは別の同等の強い塩基を使用して金試薬を用いて縮合し、続いて酸性処理をすることによって製造できる。次いで、得られた化合物を上記の通りに処理すると式IIIの化合物が得られる。

10

【0099】

上記定義された式IIの化合物を不活性有機溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中、約-78℃～約25℃で強塩基、例えば水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジドまたはリチウムジイソプロピルアミンを用いて処理し、続いて上記の式III(式中、X<sub>5</sub>、X<sub>5a</sub>およびX<sub>5b</sub>の一つは、

【化89】



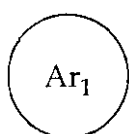
20

の遠位の環の窒素に対してαで置換されており、水素、クロロ、ブロモまたはアリアルオキシであり、そしてLは良好な脱離基、例えばクロロ、ブロモまたはヨードである)の化合物を添加すると、上記の式IVの化合物が得られる。

【0100】

別法として、式IV(式中、

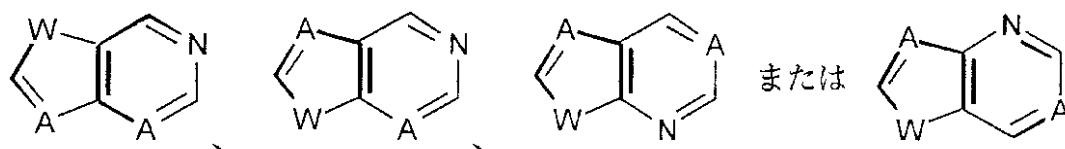
【化90】



30

は

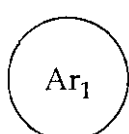
【化91】



40

であり、AはCHであり、WはNHであり、そしてZはメチレニルであり、Lはハロであり、X<sub>5</sub>、X<sub>5a</sub>およびX<sub>5b</sub>の一つは、

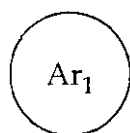
【化92】



の5-員環上にあり、上記定義された置換基であるか、またはそのアミノまたはヒドロキシ部分が適切に保護されたものであり、X<sub>5</sub>、X<sub>5a</sub>およびX<sub>5b</sub>のもう一つは、

【化93】

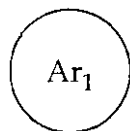
50



の6-員環上にあり、上記定義された置換基であるか、またはそのアミノまたはヒドロキシ部分が適切に保護されたものであり、そして $X_5$ 、 $X_{5a}$ および $X_{5b}$ のもう一つは、水素、クロロ、ブロモまたはアリアルオキシであり、

【0101】

【化94】

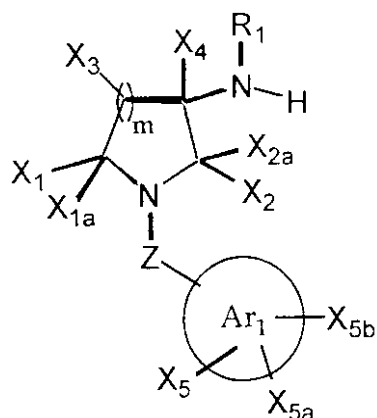


の6-員環の窒素に対して $\alpha$ で置換されている)の化合物は、塩基、例えば水素化ナトリウム存在下で臭化プロパルギルを用いて(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸アルキルまたはアラキルエステルをアルキル化することによって製造できる。得られたアルキンを、密閉された容器中で適切な溶媒、例えばアセトニトリルまたはDMF中で、場合によりヒドロキシ、アルコキシカルボニルアミノまたはスルフヒドリルで置換されたハロピリジン、触媒、例えば $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、ヨウ化第一銅およびトリエチルアミンと共に、2~20時間加熱する(100~120℃)。ピリジンが、ヒドロキシル部分で置換されている時は、フロピリジンを直接単離し、ピリジンがアルコキシカルボニルアミノ部分で置換されている場合、DMF中約60℃でDBUを用いて追加処理するとピロロピリジンが得られる。次の脱保護により、所望の2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-フロピリジンまたはピロロピリジン-(1-カルボン酸アルキルエステルが得られる。これらの化合物は、通常のやり方(アレーンスルホンクロリドおよび塩基、例えばトリエチルアミンを使用して)でスルホン化し、そして精製された(HPLC)フロピリジンの場合、一般にTFA塩としてアレーンスルホン酸[2-オキソ-1-(フロピリジニル-メチル)ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドが得られる。ピロロピリジンの場合、追加の脱保護工程(例えばBOC保護基のための酸)により、対応するアレーンスルホン酸[2-オキソ-1-(ピロロピリジニル-メチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドが得られる。

【0102】

次いで、式IVの化合物の $P_1$ 部分を、カルバメートについて知られている適切な脱保護手段、例えば強酸、強塩基または触媒水素化によって除去すると、式XVI

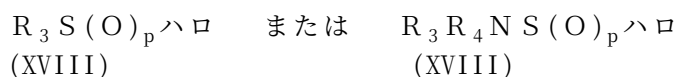
【化95】



(XVI)

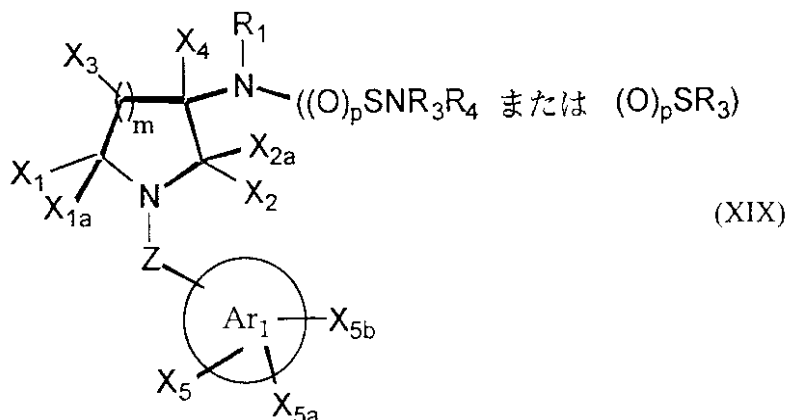
(式中、 $Ar_1$ 、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ 、 $X_{5b}$ 、 $Z$ および $m$ は、上記定義した通りである)の化合物が得られる。次いで、 $P_1$ の除去により遊離された式XVIの化合物のアミンを、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エーテルまたはアセトニトリル中、活性化

剤、例えばジメチルアミノピリジン (DMA P) の存在下でまたは非存在下で塩基、例えばトリアルキルアミンを用いて約  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $100^{\circ}\text{C}$  で、式 XVIII または XVIII



(式中、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  および  $p$  は、上記定義された通りであり、そしてハロはハロゲン原子、例えばクロロである) の化合物に結合させると、式 XIX

【化 9 6】

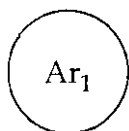


(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_{1a}$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_{2a}$ 、 $\text{X}_3$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ 、 $\text{X}_{5b}$ 、 $\text{Z}$  および  $m$  は、上記定義された通りである) の化合物が得られる。

【0103】

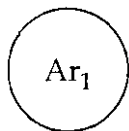
式 XIX (式中  $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$  および  $\text{X}_{5b}$  の一つが、

【化 9 7】



の遠位の環の窒素に対して  $\alpha$  で置換されており、ブromoまたはクロロである) により表される化合物は、 $70^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $120^{\circ}\text{C}$  で、アリールヒドロキシ化合物、例えばフェノールおよび強アルカリ塩基、例えば水酸化カリウムとの反応によって、対応するアリールオキシドに転化できる。次いで、アリールオキシド中間体 ( $\text{Y} = \text{ArO}-$ ) を、約  $90^{\circ}\text{C}$  ~  $180^{\circ}\text{C}$  で、アンモニウム塩、例えば酢酸アンモニウムで処理すると式 I (式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_{1a}$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_{2a}$ 、 $\text{X}_3$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$ 、 $\text{X}_{5b}$ 、 $\text{Z}$  および  $m$  は、上記定義された通りであり、そして  $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$  および  $\text{X}_{5b}$  の一つは、

【化 9 8】

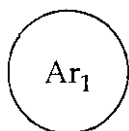


の遠位の環の窒素に対して  $\alpha$  で置換されており、 $\text{NH}_2$  である) の化合物が得られる。

【0104】

別法として、式 XIX (式中、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_{5a}$  および  $\text{X}_{5b}$  は、

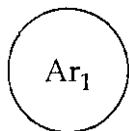
【化 9 9】



の遠位の環の窒素に対して  $\alpha$  で置換されており、ブromoまたはクロロである) の化合物は、約  $90^{\circ}\text{C}$  ~  $180^{\circ}\text{C}$  でアリールヒドロキシ、例えばフェノールおよびアンモニウム塩、

例えば酢酸アンモニウムを用いて処理して式 I（式中、 $Ar_1$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X_1$ 、 $X_{1a}$ 、 $X_2$ 、 $X_{2a}$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ 、 $X_{5b}$ 、 $Z$ および $m$ は、上記定義された通りであり、そして $X_5$ 、 $X_{5a}$ および $X_{5b}$ の一つは、

【化 100】

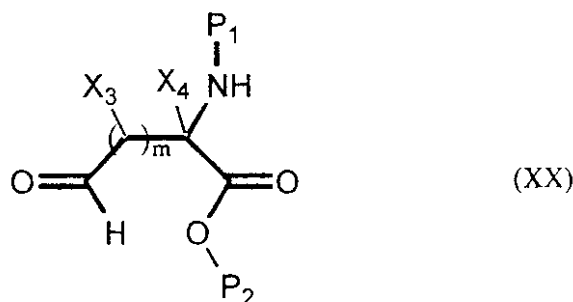


の遠位の環の窒素に対して $\alpha$ で置換されており、 $NH_2$ である）により表される化合物が得られる。

【0105】

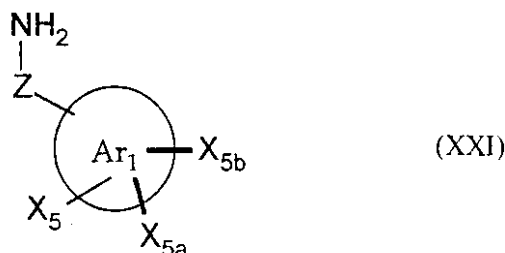
別法として、式 I の化合物は、式XX

【化 101】



（式中、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $P_1$ および $m$ は、上記定義された通りであり、そして $P_2$ はアルキル、アラルキルまたはアリールである）の化合物を用いて出発し、アルコール性溶媒、例えばメタノールおよびイミン還元剤、例えばナトリウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリド中、約 $0^\circ C$ ～約 $100^\circ C$ で、式XXI

【化 102】



（式中、 $Ar_1$ 、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ 、 $X_{5b}$ および $Z$ は、上記定義された通りである）の（ヘテロアリール）アルキルアミンを用いた還元アミノ化によって、式IVにより表される環状構造を得、次いでこれを上記のようにして式 の化合物に転化して製造できる。

【0106】

上記還元アミノ化に使用する式XXIの化合物は、式III（式中、 $X_5$ 、 $X_{5a}$ および $X_{5b}$ の一つは、 $Ar_1$ の遠位の環の窒素に対して $\alpha$ 位でHまたはアリールオキシであり、そしてLが脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード等である）の化合物を、アジ化ナトリウムで処理し、続いて標準的な還元方法、例えば溶媒、例えば水／テトラヒドロフラン中のトリフェニルホスフィンまたは触媒還元を用いた還元によって製造できる。

【0107】

$R_1$ がH以外である式 I の化合物は、式 I（式中、 $R_1$ はHである）の化合物を用いて出発し、それを約 $0^\circ C$ ～約 $100^\circ C$ で不活性有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミド中に溶解することによって製造できる。得られた溶液に、塩基、例えば水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムおよび式XXII

$R_1$ —ハロ

XXII

10

20

30

40

50

(式中、 $R_1$ がHでないことを除いては、 $R_1$ は上記定義された通りであり、そしてハロはハロゲン、例えばブromoまたはクロロである)の化合物を加える。

#### 【0108】

一つまたはそれ以上の窒素環原子、好ましくはイミン(=N-)を含むヘテロアリアル基を含む式Iの化合物は、約室温から還流温度で、好ましくは高められた温度で好ましくは過酸、例えば酢酸中の過酢酸またはジクロロメタンのような不活性溶媒中のm-クロロペルオキシ安息香酸を用いて反応することによって、対応する化合物(ここで、ヘテロアリアル部分の一つまたはそれ以上の窒素環原子は、N-オキシドに酸化されている)に転化できる。

#### 【0109】

本発明の化合物は、遊離塩基または酸の形態のまたはその医薬上許容しうる塩の形態に有用である。全ての形態は、本発明の範囲内である。

本発明の化合物が塩基性の部分で置換される場合、酸添加塩が形成され、そしてこれは単純に使用のためにより便利な形態であり、そして実際には、塩形態の使用は、本質的に遊離の塩基形態の使用に等しい。酸付加塩を製造するために用いることができる酸は、好ましくは遊離塩基と合わせた時に、医薬上許容しうる塩、すなわちアニオンが塩の医薬用量において、患者に対して非毒性であり、遊離塩基に固有の第Xa因子の活性上の有益な阻害作用がアニオンに起因する副作用によって損なわれないような塩を製造するものが含まれる。前記塩基性の化合物の医薬上許容しうる塩が好ましいが、特定の塩それ自体が中間生成物としてのみ所望される場合、例えば塩が精製および同定だけのために形成される時、またはイオン交換手法によって医薬上許容しうる塩を製造する際の間体として使用される時でも全ての酸付加塩は、遊離塩基形態の源として有用である。本発明の範囲内の医薬上許容しうる塩は、以下の酸：無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸、および有機酸、例えば酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸等から誘導されるものである。対応する酸付加塩には、それぞれ、以下：ハロゲン化水素、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メチレンビス-B-ヒドロキシナフトエート、ゲンチシン酸塩、メシラート、イソチオネートおよびジ-p-トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、シクロヘキシルスルファミン酸塩およびキニン酸塩が含まれる。

#### 【0110】

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物の酸付加塩は、知られている方法を適用または適合させることにより遊離塩基と適切な酸との反応により製造される。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、水性もしくは水性-アルコール性溶液または適当な酸を含む他の適切な溶媒中に遊離塩基を溶解し、溶液を蒸発させて塩を単離させるか、または有機溶媒中で遊離の塩基および酸を反応させることにより製造され、ここで塩を直接分離する場合は、または溶液の濃縮によって得ることができる。

#### 【0111】

本発明の化合物は、知られている方法を適用または適合させることによって、酸付加塩から再生できる。例えば、本発明の親化合物は、アルカリ、例えば水性重炭酸ナトリウム溶液またはアンモニア水溶液を用いた処理によってそれらの酸付加塩から再生できる。

#### 【0112】

本発明の化合物が酸性部分で置換される場合、塩基付加塩を形成することができ、これは単純に使用のためより都合のよい形態であり、そして実際には、塩形態の使用は、本質的に遊離の酸性形態の使用に等しい。塩基付加塩を製造するために用いることができる塩基は、好ましくは遊離酸と合わせた時に、医薬上許容しうる塩、すなわちカチオンが塩の医薬用量において、動物の生体に対して非毒性であり、遊離酸に固有の第Xa因子の活性上

の有益な阻害作用がカチオンに起因する副作用によって損なわれないような塩を製造するものが含まれる。本発明の範囲内で、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属塩を含めた医薬上許容しうる塩は、以下の塩基：水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド等から誘導されるものである。

**【0113】**

10

本発明の化合物の金属塩は、選択された金属の水素化物、水酸化物、炭酸塩または同様の反応性化合物を、水性または有機溶媒中で化合物の遊離酸形態と接触させることによって得ることができる。使用する水性溶媒は水であってもよく、または水と有機溶媒、好ましくはアルコール、例えばメタノールまたはエタノール、ケトン、例えばアセトン、脂肪族エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはエステル、例えば酢酸エチルとの混合物であってもよい。このような反応は周囲温度で通常実施されるが、しかし所望により、加熱しながら実施できる。

**【0114】**

本発明の化合物のアミン塩は、水性または有機溶媒中のアミンを化合物の遊離酸形態と接触させることによって得ることができる。適切な水性溶媒には、水および水とアルコール、例えばメタノールまたはエタノール、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、ニトリル、例えばアセトニトリルまたはケトン、例えばアセトンとの混合物が含まれる。アミノ酸塩は、同様に製造できる。

20

**【0115】**

本発明の化合物の塩基付加塩は、知られている方法を適用または適合させることによって塩から再生できる。例えば、本発明の親化合物は、酸、例えば塩酸を用いた処理によってそれらの塩基付加塩から再生できる。

また、本発明の塩形態には、四級化された窒素を有する化合物が含まれる。四級化された塩は、化合物の  $sp^3$  または  $sp^2$  混成された窒素のアルキル化によるような方法により形成される。

30

**【0116】**

当業者に自明であるように、本発明のいくつかの化合物は、安定な塩を形成しない。しかし、酸付加塩は、窒素-含有ヘテロアリアル基を有するおよび／または置換基としてアミノ基を備えている本発明の化合物により形成されることが最も多い。本発明の化合物の好ましい酸付加塩は、酸に不安定な基がないものである。

**【0117】**

活性化化合物としてそれ自体が有用なだけでなく、本発明の化合物の塩は、当業者に良く知られた技術によって、例えば塩と親化合物、副生成物および／または出発物質との間の溶解度の違いを利用することによる化合物の精製の目的に有用である。

**【0118】**

40

本発明の化合物は、不斉中心を含むことができる。これらの不斉中心は、(R)または(S)配置のいずれかで独立して存在できる。また、式Iのある種の化合物が、幾何異性を示すことができることは当業者にとって明らかであると考えられる。幾何異性体には、アルケニル部分を有する本発明の化合物のシスおよびトランス型が含まれる。本発明は、個々の幾何異性体および立体異性体およびその混合物を包含する。

**【0119】**

このような異性体は、知られている方法、例えばクロマトグラフィ技術および再結晶技術を適用または適合させることによってそれらの混合物から分離できるか、またはそれらは、例えば本明細書中に記載された方法を適用または適合させることによってそれらの中間体の適切な異性体から別々に製造される。

50

出発物質および中間体は、知られている方法、例えば参照実施例またはそれらと明らかに化学的に同等なものに記載されているような方法を適用または適合させることにより製造される。

#### 【0120】

本発明をさらに例を挙げて説明するが、本発明の化合物の製造を説明する以下の実施例により制限されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) では、化学シフトはテトラメチルシランに対する ppm で表した。

#### 【0121】

略語は、以下の意味を有する：

s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、m = マルチプレット、dd = ダブルレットのダブルレット、ddd = ダブルレットのダブルレットのダブルレット、dt = トリプレットのダブルレット、b = ブロード、bs = ブロードシングレット、q = カルテット、AB = AB パターン。

#### 【0122】

#### 【実施例】

#### 実施例 1

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸- [1- (1-アミノイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3(R,S)-イル]-アミド

A. 3-p-トリル-アクリロイルクロリド

チオニルクロリド (9.44 ml, 129.5 ミリモル) を 0℃ のベンゼン (50 ml) 中の 3-p-トリル-アクリル酸 (20 g, 123.3 ミリモル) の溶液に滴加する。得られた溶液を室温に戻し、2 時間還流下に加熱する。混合物をロトバップ上で濃縮乾固し、得られた粗生成物 (22.3 g, 123.3 ミリモル) を次の段階に付す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.80(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.26(d, 2H), 6.58(d, 1H), 2.40(s, 3H)。

#### 【0123】

B. 3-p-トリル-アクロイルアジド

ジオキサン (50 ml) 中の 3-p-トリル-アクリロイルクロリド (22.3 g, 123.3 ミリモル) を水/ジオキサン (50 ml, 1/1, v/v) 中のアジ化ナトリウム (16 g, 246.6 ミリモル) の氷冷溶液に温度が 5~10℃ に維持されるようにゆっくり添加する。混合物を 1.5 時間攪拌し、次に氷 300 g に注ぎ込んだ。得られた白色固体を濾過し、更に水で洗浄した。固体 (20.72 g, 110.7 ミリモル) を真空下 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 上に乾燥し、更に精製することなく次段階に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.73(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.21(d, 2H), 6.38(d, 1H), 2.38(s, 3H)。EI MS, [M]<sup>+</sup> = 187。

#### 【0124】

C. 1- (2-イソシアナート-ビニル)-4-メチル-ベンゼン

ベンゼン (100 ml) 中の 3-p-トリル-アクロイルアジド (20.72 g, 110.7 ミリモル) を 3.5 時間 75℃ にゆっくり加熱し、次に濃縮して茶色の油状物 (約 20 g) を得る。この物質を更に精製することなく次段階に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.18(d, 2H), 7.12(d, 2H), 6.53(d, 1H), 6.40(d, 1H), 2.32(s, 3H)。EI MS, [M]<sup>+</sup> = 159。

#### 【0125】

D. 7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

ヨウ素 (0.63 g, 2.51 ミリモル) を O-ジクロロベンゼン (125 ml) の 1- (2-イソシアナート-ビニル)-4-メチル-ベンゼン (約 20 g, 125.6 ミリモル) の溶液に添加し、次に、一夜還流下に加熱する (180℃)。混合物を室温に冷却し、次に濃縮乾固させる。残存物を 40% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製する。生成物 (6.23 g, 39.1 ミリモル) を褐色固体として得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  12.25(bs, 1H), 8.21(s, 1H), 7.42(bs, 2H), 7.14(d, 1H), 6.50(d, 1H), 2.46(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 159$ 。

【0126】

E. 1-クロロ-7-メチルイソキノリン

オキシ塩化リン (30ml) 中の7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン (2.1 g, 13.2ミリモル) を13時間還流下に加熱する。混合物を室温に冷却し、次に濃縮して少量とする。残存物を氷水で希釈し、10NのNaOHをゆっくり添加することによりpHを約8に調節する。水溶液を塩化メチレン (4×20ml) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた暗色の油状物を25% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、明黄色の固体として生成物 (1.6 g, 9ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.18(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.55(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 177, 179$ , Clパターン。

【0127】

F. 7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリン

N-ブロモスクシンイミド (1.10 g, 6.19ミリモル) および過酸化ベンゾイル (0.39 g, 1.13ミリモル) を四塩化炭素 (70ml) 中の1-クロロ-7-メチルイソキノリン (1 g, 5.63ミリモル) の溶液に添加する。得られた混合物を6時間還流下に加熱し、次に室温に冷却し、塩化メチレンで希釈する。有機層を1N NaOHおよび塩水で洗浄し、次に $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し濃縮する。残存物を10% EtOAc/ヘキサン~25% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物 (1.4 g, 5.46ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.31(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 4.69(s, 2H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 255, 257$ , Cl, Brパターン。

【0128】

G. (2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

(S)-Boc-ジアミノ酪酸 (25 g, 115ミリモル)、トリエチルアミン (35 g, 344ミリモル) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (19.3 g, 143ミリモル) をTHF (300ml) に溶解する。塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (27.4 g, 143ミリモル) を溶液に添加する。溶液を15分かけて60℃に加熱する。白色沈殿が形成し、溶液を4時間60℃に維持する。その後、溶液を濾過し、集めた液体を濃縮する。粗生成物を1% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物 (19.6 g, 98ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  6.17(bs, 1H), 5.08(bs, 1H), 4.12(m, 1H), 3.33(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

【0129】

H. [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

水素化ナトリウム (0.24 g, 6.05ミリモル、60% 鉱油中懸濁液) をTHF/DMF (62ml, 9/1, v/v) 0℃中の[2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル (1.18 g, 5.89ミリモル) の溶液に添加する。混合物を2分間攪拌し、次にTHF (10ml) 中の7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリン (1.4 g, 5.46ミリモル) の溶液をカニューレを用いて滴加する。得られた黄色の溶液を1時間0℃で、次に3時間室温で攪拌する。

【0130】

飽和塩化アンモニウム溶液を用いて反応混合物をクエンチングし、次にEtOAcで希釈する。有機層を水および塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し濃縮する。残存物を50% EtOAc/ヘキサン~70% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、泡状の白色固体として生成物 (1.67 g, 4.44ミリモル)

）を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.25(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 5.55(bs, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.46(s, 9H)。EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=376, 378$ , Clパターン。

#### 【0131】

I. 塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

0℃の EtOAc (170ml) 中の [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (2.1 g, 5.6ミリモル) の溶液に、5分間 HCl ガスをバブリングする。溶液を15分間 0℃で攪拌し、アイスバスを外し、溶液を室温に戻す。室温で4時間の後、溶液を濃縮し、残存する固体をエーテルで洗浄し、淡黄色の固体として標題化合物 (1.74 g, 5.6ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.64(d, 3H), 8.31(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.80(d, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.41(m, 1H), 1.98(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=276$ 。

#### 【0132】

J. 7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリド

水/エタノール (150ml, 2:1) 中の 7-ヒドロキシナフタレン-2-スルホン酸ナトリウム塩 (15 g, 60.9ミリモル) の懸濁液に、室温で固体の NaOH (2.68 g, 67ミリモル) を添加する。混合物を均質な溶液が形成するまで攪拌し、次に硫酸ジメチル (6.34ml, 67ミリモル) を添加する。沈殿がゆっくり形成し、混合物を16時間かけて攪拌する。粗製の混合物を真空下に濃縮し、残存物を2時間スラリーとして無水 EtOH (100ml) 中で攪拌する。沈殿を濾過し、乾燥する。固体を2時間 95% EtOH (100ml) 中で還流下に加熱し、室温に戻し、濾過し、乾燥して粗製の 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸ナトリウム塩 12.6 g を得る。オキシ塩化リン (20ml) 中のスルホン酸ナトリウム塩 (12.6 g, 48.6ミリモル) および四塩化リン (13.2 g, 63.2ミリモル) の混合物を均質な溶液が形成するまで 60℃までゆっくり加熱し、次に4時間 120℃で加熱する。得られた混合物をアイスバスで冷却し、氷/氷水の混合物を攪拌しながらゆっくり添加する。混合物を水で稀釈し、 $\text{CHCl}_3$  (2×100ml) で抽出する。合わせた有機層を水、NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液、および飽和 NaCl で順次洗浄する。有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し、濃縮して粗製の油状物 10 g を得る。粗生成物を 5% EtOAc/ヘキサン~30% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色結晶固体として標題化合物 (3.8 g, 14.8ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.49(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.85(d, 2H), 7.39(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 3.99(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+=256$ 。

#### 【0133】

K. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン (1.74 g, 5.6ミリモル) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (120ml) 中に懸濁する。この溶液に、トリエチルアミン (2.35ml, 16.9ミリモル) 次いで 7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリド (1.52 g, 5.93ミリモル) を添加する。混合物を一夜攪拌し、濃縮乾固する。粗生成物を 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、明黄色の固体として標題化合物 (2.7 g, 5.4ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.35(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.08(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 5.42(d, 1H), 4.63(AB, 2H), 3.95(s, 3H), 3.78(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.6

0(m, 1H), 2.08(m, 1H)。FAB MS,  $[M+H]^+ = 496, 498$ , Clパターン。

【0134】

L. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-フェノキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-アミド

フェノール (6.81 g, 72.4ミリモル) および水酸化カリウム (0.41 g, 7.31ミリモル) を7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (1.8 g, 3.6ミリモル) に添加し、均質な混合物が得られるまで90℃に加熱する。混合物を90℃で一晩攪拌し、次に室温に冷却し、塩化メチレン (100ml) および水で稀釈する。水層を1N HClでpH7まで中和し、2層に分離させ、水層をさらに塩化メチレンで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し濃縮する。残存物を30% EtOAc/ヘキサン~60% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物 (1.66 g, 3ミリモル) を得る

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.40(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.40(m, 2H), 7.15-7.30(m, 7H), 5.80(bs, 1H), 4.60(AB, 2H), 3.98(s, 3H), 3.82(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.04(m, 1H)。FAB MS,  $[M+H]^+ = 554$ 。

【0135】

M. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アキノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-アミド  
水凝縮器のついた丸底フラスコ中で、7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-フェノキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.318 g, 0.574ミリモル) および酢酸アンモニウム (5 g, 65ミリモル) を160℃に加熱する。約6時間後、均質な混合物を室温に冷却し、混合物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~100% CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離によるRP-HP LCにより精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題のラセミ化合物 (0.157 g, 0.266ミリモル) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.95(bs, 2H), 8.39(s, 1H), 8.23-8.29(m, 2H), 8.02(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.60(m, 1H), FAB MS,  $[M+H]^+ = 477$ 。

【0136】

実施例2

塩酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

コールドフィンガー凝縮器のついた丸底フラスコ中、フェノール (0.569 g, 6ミリモル) および7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.2 g, 0.4ミリモル) を70℃で溶融させる。混合物を5分間攪拌し、次に酢酸アンモニウム (0.462 g, 6ミリモル) を添加し、2時間115℃に加熱する。その後、更に酢酸アンモニウム (0.462 g, 6ミリモル) を添加する。2時間後、反応混合物を室温に冷却し、次にEtOAcと0.5N NaOHとの間に分配する。有機層を分離し、水および塩水で洗浄し、次にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残存物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~100% CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離によるRP-HP LCにより部分的に精製する。適切な画分を真空下に濃縮する。溶液から析出した固体を濾過し、乾燥し、再度5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製する。次にこの生成物を冷MeOHで磨砕し、集めた固体をMeOHに懸濁し、0℃に冷却する。HCl(g)を数分間スラリーにバブリングし、その間全固体は溶解して溶液となる。溶媒を真空下に除去し、標題生成物 (0.11 g, 0.214ミリモル) をエ

ーテルで洗浄し、乾燥する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  13.30(bs, 1H), 9.18(bs, 2H), 8.32(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.85-7.91(m, 2H), 7.60-7.80(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.18(d, 1H), 4.51(AB, 2H), 4.23(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.12(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.65(m, 1H), FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ 。融点: 187-192°C。

分析用Chiralpak AD逆相HPLCにより測定したエナンチオマー純度は88%eeであった。

### 【0137】

#### 実施例3

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

10

Chiralpak AD HPLCカラム (55% EtOH/ヘプタン (0.1% TFA)) を用いた実施例1、Part Mに記載したラセミ化合物の分割により標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.95(bs, 2H), 8.39(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.60(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ 。

分析用Chiralpak AD逆相HPLCにより測定したエナンチオマー純度は96.3%eeであった。

$[\alpha]_D+3.16^\circ$  (MeOH)。

### 【0138】

20

#### 実施例4

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]-アミド

Chiralpak AD HPLCカラム (55% EtOH/ヘプタン (0.1% TFA)) を用いた実施例1、Part Mに記載したラセミ化合物の分割により標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.95(bs, 2H), 8.39(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.60(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ 。

分析用Chiralpak AD逆相HPLCにより測定したエナンチオマー純度は90.7%eeであった。

30

$[\alpha]_D-3.89^\circ$  (MeOH)。

### 【0139】

#### 実施例5

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-ヒドロキシイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-アミド

実施例1、Part Kに記載した通り製造した7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.07g, 0.14ミリモル) をジオキサン (1ml) および10% NaOH水溶液 (3ml) で処理し、48時間還流下に加熱する。反応混合物を冷却し、1N HClで酸性化し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出する。有機層を分離し、乾燥し、濃縮する。残存物を2.5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製する。生成物の画分を収集し、濃縮し、希HCl/エーテルで沈殿させ、標題化合物 (0.041g, 0.086ミリモル) を得る。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.41(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.06(bs, 1H), 7.93(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.58(AB, 2H), 7.39(s, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 6.66(bs, 1H), 4.55(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.19(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.70(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=478$ 。

1.6モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値: C=58.42%, H=4.71%, N=8.18%; 実測値: C=59.30%, H=5.04%, N=7.96%。

### 【0140】

50

## 実施例 6

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸-[1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-メチルアミド

A. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミド

アセトン (20 ml) 中の 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.151 g, 0.304 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.084 g, 0.608 mmol) 次いでヨウ化メチル (0.12 ml, 1.93 mmol) を添加する。得られた混合物を一夜還流下に加熱し、次に室温に冷却し、塩化メチレンで稀釈する。溶液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液、水および塩水で洗浄する。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し濃縮する。残存物を 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物として生成物 (0.093 mg, 0.18 mmol) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.41(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.23-8.26(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.28(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.63(AB, 2H), 3.92(s, 3H), 3.24(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.32(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

## 【0141】

B. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-フェノキシ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-メチルアミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドの代わりに 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドを使用し、実施例 1、Part L に記載の通り標題化合物を製造する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.45(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.38-7.45(m, 3H), 7.14-7.30(m, 6H), 5.00(m, 1H), 4.62(AB, 2H), 3.88(s, 3H), 3.25(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.30(m, 1H), 2.01(m, 1H)。

## 【0142】

C. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-メチルアミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-フェノキシ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-アミドの代わりに 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-フェノキシ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R,S)-イル]-メチルアミドを使用し、実施例 1、Part M に記載の通り標題化合物を製造する。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.00(bs, 2H), 8.40(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.90-7.95(m, 2H), 7.79(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.21(d, 1H), 4.95(m, 1H), 4.54(AB, 2H), 3.86(s, 3H), 3.20(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.00(m, 1H), 1.75(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=491。

1.5 モルの H<sub>2</sub>O と一緒にした元素分析計算値：C=53.25%，H=4.79%，N=8.87%；実測値：C=53.43%，H=4.50%，N=8.58%。

## 【0143】

## 実施例 7

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミド Chiralpak AD 逆相 HPLC カラム (55% EtOH/ヘプタン (0.1% TFA)) を用い

た実施例 6、Part C に記載したラセミ化合物の分割により標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  13.5(bs, 1H), 9.20(bs, 2H), 8.40(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.90-8.00(m, 2H), 7.79(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.23(d, 1H), 4.98(m, 1H), 4.54(AB, 2H), 3.86(s, 3H), 3.20(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=491$ 。

分析用 Chiralpak AD 逆相 HPLC により測定したエナンチオマー純度は 92.6 % ee であった。

#### 【0144】

#### 実施例 8

トリフルオロ酢酸ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド 10

A. ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンクロリド

-78℃の THF (400ml) 中のチアナフタレン (11.8 g, 88.1 ミリモル) の溶液に、n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M 溶液 55ml, 88.1 ミリモル) を添加する。15 分後、溶液を THF (100ml) 中の  $\text{SO}_2$  (200 g) の予備冷却 (-78℃) 溶液にカニユレで添加する。添加後、溶液を周囲温度に戻す。0.5 時間後、溶液を濃縮する。残存物をヘキサン (400ml) に懸濁し、0℃に冷却する。溶液に  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (12.5 g, 92.5 ミリモル) を添加する。15 分間攪拌した後、溶液を濃縮する。残存物を EtOAc に溶解する。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水性)、 $\text{H}_2\text{O}$  および飽和  $\text{NaCl}$  (水性) で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、シリカゲル充填物を通して濾過する。次に有機溶液を濃縮する。得られた固体をヘキサンで磨砕し、標題化合物 (12.1 g, 38 ミリモル) を得る。 20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.16(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.57(m, 2H)。

#### 【0145】

B. ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドの変わりにベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンクロリドを用いて実施例 1、Part K に記載の通り標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.29(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84-7.92(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.54-7.62(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 5.50(d, 1H), 4.66(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.15(m, 1H)。 30

FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=472, 474$ , Cl パターン。

#### 【0146】

C. トリフルオロ酢酸ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

出発物質としてベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドをもちいて実施例 2 に記載の通り標題化合物を製造した。抽出による後処理は行なわない。粗生成物を 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  の勾配溶離による RP-HPLC で精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。 40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.00(bs, 2H), 8.65(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.07-8.15(m, 3H), 8.05(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.45-7.58(m, 2H), 7.22(d, 1H), 4.55(AB, 2H), 4.31(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.73(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=453$ 。

#### 【0147】

#### 実施例 9

トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 1-クロロ-3-(2,2-ジメトキシエチルスルファニル)-ベンゼン 50

0℃のTHF（200ml）中の3-クロロチオフェノール（2.4g，16.6ミリモル）の溶液に、ブromoアセトアルデヒドジメチルアセタール（2.8g，16.6ミリモル）を添加する。この溶液に水素化ナトリウム（0.70g，17.4ミリモル，鉱物油中60%分散液）を添加する。反応混合物を16時間攪拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl（水性）を添加することによりクエンチングする。溶液をEtOAcで希釈する。有機層を飽和NaCl（水性）で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物をヘキサンを溶離剤としたカラムクロマトグラフィーにより精製する。油状物として標題化合物（3.7g，15.9ミリモル）を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.32(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.12(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.07(s, 3H), 3.02(s, 3H)。

10

#### 【0148】

B. 4-クロロベンゾ[b]チオフェンおよび6-クロロベンゾ[b]チオフェンポリリン酸（8g）およびクロロベンゼン（50ml）を含む溶液を還流下に加熱する。クロロベンゼン（5ml）中の1-クロロ-3-（2,2-ジメトキシエチルスルファニル）ベンゼン（2.7g，11.6ミリモル）を含む溶液を還流中のポリリン酸溶液に滴加する。6時間後、溶液を周囲温度に冷却する。溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水および飽和NaCl（水性）で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物をヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製し、1：1の異性体混合物として標題化合物（2.4g，9ミリモル）を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.88(m, 1H), 7.75(m, 2H), 7.42(m, 2H)。EI MS, [M]<sup>+</sup>=168, 170, Clパターン。

20

#### 【0149】

C. 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド  
4-クロロベンゾ[b]チオフェンおよび6-クロロベンゾ[b]チオフェン混合物をチアナフタレンと置き換えて、実施例8のPart Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物および4-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリドを得る。

#### 【0150】

6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.11(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.50(m, 1H)。

30

4-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.32(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.53(m, 2H)。

#### 【0151】

D. 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-（1-クロロイソキノリン-7-イルメチル）-2-オキソピロリジン-3-（S）-イル]-アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例1、Part Kに記載のとおり標題化合物を製造する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.29(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.87(m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 5.50(d, 1H), 4.65(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.15(m, 1H)。

40

FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=506, 508, Clパターン。

#### 【0152】

E. トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-（1-アミノイソキノリン-7-イルメチル）-2-オキソピロリジン-3-（S）-イル]-アミド

出発物質として6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-（1-クロロイソキノリン-7-イルメチル）-2-オキソピロリジン-3-（S）-イル]-アミドを用いて実施例2に記載の通り標題化合物を製造する。抽出による後処理は行なわない。粗生成物を10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O（0.1%TFA）～100%CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離

50

によるR P-H P L Cで精製する。適切な画分を凍結乾燥し、固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.00(bs, 2H), 8.71(d, 1H), 8.29(bs, 2H), 8.05(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.75(m, 1H)。

FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=487, 489$ , Clパターン。

### 【0153】

#### 実施例10

塩酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

10

A. 6-メトキシ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)プロペン酸 (5.33 g, 27.7ミリモル)(J. Med. Chem., 1991, 34, 1662-1668に記載の通り製造)をベンゼン (30ml)に懸濁し0℃でチオニルクロリド (2.22ml, 30.5ミリモル)を滴加して処理する。反応混合物を還流下に加熱し、これを1時間維持する。揮発性物質を真空下に除去し、得られた固体をジオキサンに溶解し、0℃の水/ジオキサン (30ml, 1:5)中のアジ化ナトリウム (3.6 g, 55.4ミリモル)の混合物に滴加する。1時間攪拌した後、溶液を氷水上に注ぎ込み、沈殿を採取し、水で洗浄する。固体を $\text{P}_2\text{O}_5$ 上真空下に乾燥し (24時間)、ベンゼン (30ml)に溶解し、約4時間に渡り徐々に還流下に加熱する。ベンゼンを除去して茶色の油状物として2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ビニルイソシアネートを得る。油状物をo-ジクロロベンゼン中に溶解し、ヨウ素で処理し、3.5時間還流下に加熱する。揮発性物質を除去し、残存物を2.5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml)と混合し、次に一夜室温で放置する。得られた固体を収集し、ヘキサンおよびエーテルで洗浄し、乾燥して標題化合物 (2.67 g, 14.1ミリモル)を得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  11.80(bs, 1H), 8.18(s, 1H), 7.16(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.51(d, 1H), 3.94(s, 3H), 2.35(s, 3H)。EL MS,  $[\text{M}]^+=189$ 。

### 【0154】

B. 7-ブロモメチル-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン

実施例1、Part Eに記載の方法により6-メトキシ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン (2.6 g, 13.7ミリモル)を6-メトキシ-7-メチル-2-クロロイソキノリン (2.45 g, 11.8ミリモル)に変換する。この物質の一部 (1.20 g, 5.8ミリモル)を実施例1、Part Fに記載の方法により7-ブロモメチル-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン (0.8 g, 2.8ミリモル)に変換する。

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.30(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.10(s, 1H), 4.70(s, 2H), 4.06(s, 3H)。EL MS,  $[\text{M}]^+=285, 287$ , Clパターン。

### 【0155】

C. [1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

水素化ナトリウム (0.057 g, 1.4ミリモル、鉱物油中60%分散液)を無水THF (5ml)に懸濁し、THF/DMF (10ml, 6:1)中の(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸-t-ブチルエステル (0.223 g, 1.1ミリモル)および7-ブロモメチル-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン (0.32 g, 1.1ミリモル)の溶液で処理する。反応混合物を周囲温度に加熱し、3時間攪拌し、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ を添加することによりクエンチングし、EtOAcで希釈する。層を分離させる。有機層を飽和NaClで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して白色固体を得る。固体を収集し、少量のEtOAcおよび大量のEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、標題化合物 (0.18 g, 0.47ミリモル)を得る。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.22(d, 1H), 8.06(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.11(s, 1H), 5.20(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.23(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.46(s, 9H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=387$ 。

50

## 【0156】

D. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例1、Part I およびKに記載の方法により [1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.15 g, 0.37ミリモル) を7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.08 g, 0.15ミリモル) に変換する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.40(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.28(s, 1H), 7.13(s, 1H), 4.62(s, 2H), 4.0(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.89(dd, 1H), 3.2-3.4(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.07(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=526$ 。

## 【0157】

E. 塩酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.080 g, 0.15ミリモル) およびフェノール (0.430 g, 4.6ミリモル) を5分間70℃で攪拌しながら共に溶融する。酢酸アンモニウム (0.354 g, 4.6ミリモル) を添加し、反応混合物を約5時間115℃に加熱する。更に酢酸アンモニウム (0.177 g, 2.3ミリモル) を添加し、更に3時間反応混合物を加熱する。反応混合物を冷却し、0.5N NaOHと $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ との間に分配する。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上に乾燥し、濃縮する。残存物を5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製する。生成物の画分を収集し、濃縮して少量とし、残存物を1N HCl/エーテルで酸性化し、ベージュ色の固体 (0.046 g, 0.095ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.38(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 4.53(AB, 2H), 4.23(t, 1H), 3.98(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.30(m, 2H), 2.22(m, 1H), 1.89(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=478$ 。

1.4モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値：C=54.96%, H=5.29%, N=9.86%；実測値：C=54.81%, H=5.12%, N=9.71%。

## 【0158】

## 実施例11

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

メタノール/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35ml, 6:1) 中の7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドの懸濁液をTHF (5ml)、AcOH (5ml) および10% Pd/C (0.04 g) で処理する。懸濁液を7時間水素雰囲気下に攪拌する。懸濁液を濾過し、次に濾液を濃縮し、残存物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 90%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCで精製する。適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る (0.325 g, 0.66ミリモル)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  9.37(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.15(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.66(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 4.66(AB, 2H), 4.28(t, 1H), 4.12(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.40(m, 2H), 2.35(m, 1H), 1.92(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=492$ 。1.2モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値：C=53.66%, H=4.57%, N=6.70%；実測値：C=53.62%, H=4.38%, N=6.67%。

## 【0159】

## 実施例12

トリフルオロ酢酸4-(2-クロロ-6-ニトフェノキシ)ベンゼンスルホン酸[1-(1-アミノ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例10、part Eに記載の方法により、[1-(1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.845g, 2ミリモル)を[1-(1-アミノ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.314g, 0.081ミリモル)に変換する。この物質の一部(0.285g, 0.7ミリモル)を実施例1、Part Iに記載の通り脱保護して2塩酸[1-(1-アミノ-6-メトキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミン(0.28g, 0.78ミリモル)とし、実施例1、Part Kに記載の通り4-(2-クロロ-6-ニトフェノキシ)ベンゼンスルホンクロリド(0.35g, 1ミリモル)とカップリングさせる。抽出による後処理とカラムクロマトグラフィーにより得られた物質を更にRP-HPLCにより精製し、標題化合物(0.04g, 0.067ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.14(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.92-7.98(m, 3H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.05(d, 2H), 4.63(AB, 2H), 4.18(t, 1H), 4.06(s, 3H), 3.36(m, 2H), 2.32(m, 1H), 1.87(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=598, 600$ , Clパターン。

1.5モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値:C=47.13%, H=3.82%, N=9.48%; 実測値:C=47.07%, H=3.66%, N=9.24%。

## 【0160】

## 実施例13

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 3-(3-アセトアミド-4-メチルフェニル)プロペン酸

ピリジン(210ml)中の3-アセトアミド-4-メチルベンズアルデヒド(14g, 79ミリモル)の溶液に、ピペリジン(3.9ml, 39.4ミリモル)およびマロン酸(15.26g, 146.6ミリモル)を添加する。混合物を4時間100℃に加熱し、次に一夜室温で攪拌する。溶液を真空下に濃縮し、次に水で稀釈する。冷1N HClをpHが約4となるまでスラリーに添加する。固体の生成物(16.178g, 73.8ミリモル)を収集し、大量の水で洗浄する。次に標題化合物(16.178g, 73.8ミリモル)を一夜真空下 $\text{P}_2\text{O}_5$ 上に乾燥し、白色固体を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  12.30(bs, 1H), 9.30(bs, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.25(d, 1H), 6.42(d, 1H), 2.25(s, 3H), 2.09(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=220$ 。

## 【0161】

B. 3-(3-アセチルアミノ-4-メチルフェニル)-アクロイルアジド

0℃のアセトン(450ml)中の3-(3-アセトアミド-4-メチルフェニル)プロペン酸(20.11g, 91.7ミリモル)のスラリーにトリエチルアミン(12.8ml, 91.8ミリモル)を添加し、次に10分間かけてエチルクロロホルメート(11.8ml, 123ミリモル)を滴加する。得られた黄色のスラリーを1.5時間メカニカルスターラーを用いて攪拌し、次に水(25ml)中のアジ化ナトリウム(8.94g, 138ミリモル)の溶液を温度が5℃未満に維持されるようにゆっくり添加する。濃厚な混合物を1時間0℃で攪拌し、次にアイスバスを外し、反応混合物を室温に戻す。懸濁液を水(800ml)に注ぎ込み、次に濾過する。残存する固体を大量の水で洗浄し、一夜真空下 $\text{P}_2\text{O}_5$ 上に乾燥し、淡黄色の固体として生成物(21.40g, 87.6ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.10(s, 1H), 6.71(d, 1H), 7.22(m, 2H), 6.95(bs, 1H), 6.38(d, 1H), 2.29(s, 3H), 2.21(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 244$ 。

【0162】

C. N-(7-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド

220~240℃のジフェニルエーテル(250ml)およびトリブチルアミン(11.9ml, 49.9ミリモル)の溶液にジフェニルエーテル中の3-(3-アセチルアミノ-4-メチルフェニル)-アクロイルアジド(12.2g, 49.9ミリモル)のスラリーを添加する。2時間後、黄色の溶液を室温に冷却し、ヘキサン(800ml)上に注ぎ込む。茶色の固体が析出し、DMF/MeOHから再結晶させることにより標題生成物(3.56g, 16.5ミリモル)が明黄色固体として得られる。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.0(bs, 1H), 9.35(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.05(m, 1H), 6.45(d, 1H), 2.32(s, 3H), 2.12(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 216$ 。

【0163】

D. 6-アミノ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

N-(7-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド(0.366g, 1.69ミリモル)および濃HCl(0.5ml)をEtOH(0.84ml)中で還流下に加熱する。6時間後、混合物を蒸発乾固させ、次に水で稀釈し、pHが約10となるまで1N NaOHで塩基性化する。水溶液を塩化メチレン(4×50ml)で抽出し、有機層を合わせ、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を3%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物(0.200g, 1.15ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.90(bs, 1H), 8.06(s, 1H), 6.90(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.28(d, 1H), 4.05(bs, 2H), 2.20(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 174$ 。

【0164】

E. 1-クロロ-7-メチル-イソキノリン-6-イルアミン

出発物質として6-アミノ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを用いて実施例1、Part Eに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~10%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.05(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.30(d, 1H), 6.90(s, 1H), 4.25(bs, 2H), 2.40(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 192, 194$ , Clパターン。

【0165】

F. ベンズヒドリリデン-(1-クロロ-7-メチル-イソキノリン-6-イル)-アミン

0℃のMeOH(5ml)中の1-クロロ-7-メチル-イソキノリン-6-イルアミン(0.1g, 0.52ミリモル)の溶液に、1分間HClガスをバブリングし、次に溶媒を真空下に除去する。残存する白色固体を1, 2-ジクロロエタンで稀釈し、ベンゾフェノンイミン(0.15ml, 0.89ミリモル)を添加する。得られた懸濁液を48時間還流下に加熱し、室温に冷却し、濃縮乾固させる。粗製の物質を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で稀釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液および塩水で洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を溶離剤として10%EtOAc/ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油状物として標題化合物(0.159g, 0.45ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.05(m, 2H), 7.80(m, 2H), 7.45-7.55(m, 4H), 7.20-7.30(m, 3H), 7.10(m, 2H), 6.75(s, 1H), 2.50(s, 3H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357, 359$ , Clパターン。

【0166】

G. ベンズヒドリリデン-(7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリン-6-イル)-アミン

10

20

30

40

50

出発物質としてベンズヒドリリデン-（1-クロロ-7-メチル-イソキノリン-6-イル）-アミンを用い、実施例1、Part Fに記載の通り標題化合物を製造する。標題化合物は油状物として得られる。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.33(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.84(m, 2H), 7.41(m, 4H), 7.32(m, 4H), 7.20(d, 1H), 6.66(s, 1H), 4.79(s, 2H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=435, 437, \text{Cl}, \text{Br}$ パターン。

#### 【0167】

H. {1-[6-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-カルバミン酸 t-ブチルエステル

10

7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリンの代わりにベンズヒドリリデン-（7-ブロモメチル-1-クロロ-イソキノリン-6-イル）-アミンを用いて実施例1、Part Hに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を10% EtOAc/ヘキサン~30% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、泡状の黄色の固体として生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.09(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.20-7.45(m, 9H), 6.70(s, 1H), 5.30(d, 1H), 4.65(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.70(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.46(s, 9H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=555, 557, \text{Cl}$ パターン。

#### 【0168】

I. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(6-アミノ-1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

20

{1-[6-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-カルバミン酸 t-ブチルエステルを実施例1、Part Iに記載の通り脱保護して塩酸 3-(S)-アミノ-1-(6-アミノ-1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オンとし、実施例1、Part Iに記載の通り7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドとカップリングさせる。抽出による後処理により得られた物質を30% EtOAc/ヘキサン~60% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.34(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 7.25(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.61(bs, 1H), 4.93(bs, 2H), 4.49(AB, 2H), 3.92(s, 3H), 3.85(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.05(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=511, 513, \text{Cl}$ パターン。

30

#### 【0169】

J. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1,6-ジアミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

出発物質として7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(6-アミノ-1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドをもちいて実施例2に記載の通り標題化合物を製造する。抽出による後処理は行なわ

40

ない。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  の勾配溶離による RP-HPLC で精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  12.25(bs, 1H), 8.34-8.38(d, 2H), 8.24(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.90-7.93(d, 2H), 7.68(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 6.78(s, 1H), 6.49(bs, 2H), 4.26(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.06(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.60(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=492$ 。

#### 【0170】

実施例14

トリフルオロ酢酸 6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1,6-

50

ジアミノイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(6-アミノ-1-クロロイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

{1-[6-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-1-クロロイソキノリン-7-イル-メチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-カルバミン酸 t-ブチルエステルを実施例 1、Part I に記載の通り脱保護し、塩酸 3-(S)-アミノ-1-(6-アミノ-1-クロロイソキノリン-7-イル-メチル)-ピロリジン-2-オンとし、実施例 1、Part K に記載の通り 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリドとカップリングさせる。抽出による後処理により得られた物質を 20% EtOAc/ヘキサン～60% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.05(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 6.82(s, 1H), 5.40(d, 1H), 4.90(bs, 2H), 5.42(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=521, 523, Cl パターン。

#### 【0171】

B. トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

出発物質として 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(6-アミノ-1-クロロイソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを用いて実施例 2 に記載の通り標題化合物を製造する。抽出による後処理は行なわない。粗生成物を 10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA)～100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O の勾配溶離による RP-HPLC で精製する。適切な画分を凍結乾燥し、褐色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.05(bs, 1H), 8.70(d, 1H), 8.35(bs, 2H), 8.20(s, 1H), 8.00-8.05(m, 2H), 7.94(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.38(m, 1H), 6.71-6.80(m, 2H), 6.51(bs, 2H), 4.30(m, 3H), 3.20(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.71(m, 1H)。

イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=502, 504, Cl パターン。

#### 【0172】

実施例 15

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 7-メチル-1H-キノリン-2-オンおよび 5-メチル-1H-キノリン-2-オン

Synthesis 1975, 739 に記載の操作法に従って m-トルイジンおよびシンナモイルクロリドから標題化合物を製造する。得られた粗製の固体残存物を Et<sub>2</sub>O/ヘキサンで磨砕し、濾過し、ベージュ色の固体として 7-メチル-1H-キノリン-2-オンの 5-メチル-1H-キノリン-2-オンに対する比が 1.5:1 の生成物異性体混合物を得る。メタノール中の分別結晶による精製を数回行なったが、2:1 の比に上昇した異性体混合物が得られたのみであり、これを次の工程に用いる。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 7.85(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.09(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.42(d, 1H), 2.38(s, 3H) 主要な異性体 (7-メチル) について; および δ 8.03(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.17(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.51(d, 1H), 2.50(s, 3H) 副次的な異性体 (5-メチル) について:

#### 【0173】

B. 2-クロロ-7-メチル-キノリンおよび 2-クロロ-5-メチル-キノリン

7-メチル-2H-イソキノリン-1-オンの代わりに 7-メチル-1H-キノリン-2

10

20

30

40

50

ーオンおよび5-メチル-1H-キノリン-2-オンの2:1混合物を用いて実施例1、Part Eに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、2-クロロ-7-メチル-キノリンおよび2-クロロ-5-メチル-キノリンの2:1混合物をベージュ色の固体として得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.02(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.39(m, 1H), 7.30(d, 1H), 2.56(s, 3H) 主要な異性体(7-メチル)について; および δ 8.25(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.39(m, 2H), 2.65(s, 3H) 副次的な異性体(5-メチル)について;

#### 【0174】

10

C. 7-ブロモメチル-2-クロロ-キノリンおよび5-ブロモメチル-2-クロロ-キノリン

1-クロロ-7-メチル-イソキノリンの代わりに2-クロロ-7-メチル-キノリンおよび2-クロロ-5-メチル-キノリンの2:1混合物を用いて実施例1、Part Fに記載の通り標題化合物を製造する。得られた異性体の粗製の混合物をEtOAc/ヘキサン中で磨砕することにより部分的に精製し、ベージュ色の固体として7-ブロモメチル-2-クロロ-キノリン(7.4 g, 38%)を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.10(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.60(d, 1H), 4.67(s, 2H)。

#### 【0175】

20

Et<sub>2</sub>O/ヘキサン/EtOAc中の分別再結晶により、濃縮濾液から5-ブロモメチル-2-クロロ-キノリンおよび7-ブロモメチル-2-クロロ-キノリンの比率が2:1に上昇した混合物をベージュ色の固体(6.8 g)として単離する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.43(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.03(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.50(d, 1H), 4.88(s, 2H) 主要な異性体(5-ブロモメチル)について;

#### 【0176】

D. [1-(2-クロロ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキシピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

7-ブロモメチル-1-クロロ-イソキノリンの代わりに7-ブロモメチル-2-クロロ-キノリンを用いて実施例1、Part Hに記載の通り、(2-オキシピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。粗生成物を20% EtOAc/ヘキサンで磨砕し、濾過し、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.10(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.40(d, 1H), 5.17(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.64(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

#### 【0177】

E. 塩酸7-(3-(S)-アミノ-2-オキシピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロ-キノリン

出発物質として[1-(2-クロロ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキシピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを用いて実施例1、Part Iに記載の通り、標題化合物を製造する。標題化合物は白色固体として得られる。

40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.75(bs, 2H), 8.47(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.58(d, 1H), 4.69(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.04(m, 1H)。

#### 【0178】

F. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(2-クロロ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキシピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

塩酸7-(3-(S)-アミノ-2-オキシピロリジン-1-イルメチル)-1-クロロイソキノリンの代わりに塩酸7-(3-(S)-アミノ-2-オキシピロリジン-1-イ

50

ルメチル) - 2-クロロキノリン、および、実施例 1、Part J に記載の通り、製造した 7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例 1、Part K に記載の通り、 $\text{CH}_3\text{CN}$  の代わりに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で標題化合物を製造する。粗生成物を 20%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン中で磨砕し、濾過し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.38(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.76(m, 3H), 7.38(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.25(m, 1H), 5.44(s, 1H), 4.61(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.78(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.10(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=496, 498$ , Cl パターン。

元素分析計算値: C=60.54%, H=4.47%, N=8.47%, Cl=7.15%; 実測値: C=60.44%, H=4.18%, N=8.45%, Cl=7.19%。

10

#### 【0179】

G. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例 2 に記載の通り 125℃ で加熱することにより 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを標題化合物に変換する。粗生成物を 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 60%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により部分的に精製し、適切な生成物画分を真空下に濃縮し、濾過し、前述の通り MeOH で磨砕し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.62(bs, 2H), 8.38(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.01(d, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.11(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.58(m, 1H), イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ 。

20

元素分析計算値: C=54.93%, H=4.27%, N=9.49%; 実測値: C=54.69%, H=4.24%, N=9.30%。

分析用 Chiralpak AS RP-HPLC により測定したエナンチオマー純度は 81.9% ee である。

#### 【0180】

##### 実施例 16

トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

30

A. 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに実施例 9、Part A、B および C において製造した 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例 1、Part K に記載の通り、塩酸 7-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロキノリンから  $\text{CH}_3\text{CN}$  ではなく  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で標題化合物を製造する。粗生成物を  $\text{EtOAc}$  / ヘキサンから磨砕し、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.77(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 4.55(AB, 2H), 4.28(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.71(m, 1H)。イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=506, 508$ , Cl パターン。

40

#### 【0181】

B. トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例 2 に記載の通り 120℃ で加熱することにより 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを標題化合物に変換する。粗生成物を 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥して褐色固体として標題

50

化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 500MHz)  $\delta$  8.73(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.42(d, 1H), 4.53(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.72(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=487$ 。

# 【0182】

## 実施例17

トリフルオロ酢酸ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド 10

7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに実施例8、Part Aにおいて製造したベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例1、Part Kに記載の通り、塩酸7-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロキノリンから $\text{CH}_3\text{CN}$ ではなく $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で標題化合物を製造する。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ から磨砕し、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.08(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.88(m, 2H), 7.99(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.39(m, 2H), 5.62(s, 1H), 4.64(s, 2H), 3.95(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.16(m, 1H)。

# 【0183】

B. トリフルオロ酢酸ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例2に記載の通り130℃で加熱することによりベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを標題化合物に変換する。粗生成物を10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1%TFA) ~ 60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1%TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥して褐色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500MHz)  $\delta$  8.68(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.06(s, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.90(d, 1H), 7.52(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.53(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.17(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.72(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=453$ 。 30

# 【0184】

## 実施例18および19

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸メチル [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミド 40  
実施例15、Part Fに記載の通り製造した7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.4 g, 0.81ミリモル) をDMF (20ml) に溶解し、0℃に冷却する。この溶液にヨウ化メチル (0.28 g, 2.01ミリモル) および水素化ナトリウム (34 mg, 0.85ミリモル、鉱物油中60%分散液) を添加する。氷水バスを外し、混合物を3時間室温で攪拌する。得られた溶液を分液漏斗に注ぎ込み、EtOAc (100 ml) で稀釈する。有機層を1N HCl、 $\text{H}_2\text{O}$  および飽和NaClで洗浄する。次に有機相を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し濃縮する。粗製の残存物を10%EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物 (0.36 g, 0.71ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.44(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7 50

.78(m, 3H), 7.42(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.26(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.62(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.23(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.33(m, 1H), 2.03(m, 1H)。

# 【0185】

B. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸メチル [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例2に記載の通り125℃で加熱することにより7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドを標題化合物に変換する。生成物の粗製の混合物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体としてトリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドを得る。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.42(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.58(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.31(d, 1H), 7.02(d, 1H), 4.93(m, 1H), 4.51(AB, 2H), 3.89(s, 3H), 3.18(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.02(m, 1H), 1.78(m, 1H)。イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=491。

20

1.8モルのH<sub>2</sub>Oと一緒にした元素分析計算値：C=52.79%, H=4.84%, N=8.80%；実測値：C=52.80%, H=4.35%, N=8.55%。

# 【0186】

副生成物として反応混合物から7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸メチル [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドも単離される。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.42(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.04(s, 1H), 6.98(d, 1H), 6.45(d, 1H), 4.90(m, 1H), 4.40(AB, 2H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.01(m, 1H), 1.76(m, 1H)。イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=492。

30

# 【0187】

## 実施例20

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル

7-ブロモメチル-2-クロロイソキノリンの代わりに実施例15、Part Cにおいて製造した5-ブロモメチル-2-クロロキノリンと7-ブロモメチル-2-クロロキノリンの2:1混合物を用いて実施例1、Part Hに記載の通り、(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。

40

25% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1% MeOHを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、ベージュ色の固体として標題化合物を主生成物として得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.53(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 7.41(d, 1H), 5.59(d, 1H), 4.89(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.12(m, 1H), 2.51(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

# 【0188】

B. 塩酸 5-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロキノリン

出発物質として [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例1、Part I

50

に記載の通り、標題化合物を製造する。標題化合物を白色の固体として得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.63(d, 1H), 8.59(bs, 3H), 7.94(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.65(m, 2H), 4.89(s, 2H), 4.08(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.34(m, 1H), 1.94(m, 1H)。

#### 【0189】

C. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

塩酸7-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-1-クロロキノリンの代わりの塩酸5-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロキノリンおよび実施例1、Part Jに記載の通り製造した7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドを用いて実施例1、Part Kに記載の通り、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ではなく $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で標題化合物を製造する。粗生成物を25% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより明黄色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.36(d, 1H), 8.33(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.66(m, 1H), 7.42(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 5.40(s, 1H), 4.82(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.71(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.98(m, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 495, 497$ , Clパターン。

元素分析計算値：C=60.54%，H=4.47%，N=8.47%，Cl=7.15%；実測値：C=59.79%，H=4.70%，N=7.88%，Cl=7.21%。

#### 【0190】

D. トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例2に記載の通り125℃で加熱することにより7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを標題化合物に変換する。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより部分的に精製し、適切な生成物画分を真空下に濃縮し、濾過し、MeOHで磨砕し、次に1% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで更に精製し、淡黄色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.48(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.72(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.33(m, 2H), 7.07(d, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.11(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.00(m, 2H), 1.94(m, 1H), 1.48(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$ 。

2.5モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値：C=50.98%，H=4.14%，N=8.38%；実測値：C=50.96%，H=4.14%，N=8.38%。分析用Chiralpak AS RP-HPLCにより測定したエナンチオマー純度は84.5% eeであった。

#### 【0191】

実施例21および22

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸メチル [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミド

出発物質として7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを用いて実施例18および19、Part Aに記載の通り、標題化合物を製造する。50% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.42(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.66(dd, 1H), 7.43(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.25(m, 2H), 4.92(m, 1H), 4.80(AB, 2H), 3.92(s, 3H), 3.08(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.22(m, 1H), 1.80(m, 1H)。

# 【0192】

B. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸メチル [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例2に記載の通り120℃で加熱することにより7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-クロロキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドを標題化合物に変換する。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥して白色固体としてトリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドを得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.46(d, 1H), 8.39(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 7.06(d, 1H), 4.90(m, 1H), 4.71(AB, 2H), 3.89(s, 3H), 3.11(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.63(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.68(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=491$ 。

# 【0193】

副生成物として反応混合物から7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸メチル [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドも単離される。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.39(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.46(d, 1H), 4.88(m, 1H), 4.60(AB, 2H), 3.89(s, 3H), 3.08(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.63(s, 3H), 1.96(m, 1H), 1.65(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=492$ 。

# 【0194】

実施例23および24

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 6-メチル-1H-キノリン-2-オン

Synthesis 1975, 739に記載の操作法に従ってp-トルイジンおよびシンナモイルクロリドから標題化合物を製造する。得られた粗生成物を $\text{Et}_2\text{O}/\text{ヘキサン}$ で磨砕し、濾過し、ベージュ色の固体として得られた標題化合物を次の工程に用いる。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.60(bs, 1H), 7.82(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.45(d, 1H), 2.30(s, 3H)。

# 【0195】

B. 2-クロロ-6-メチルキノリン

7-メチル-2H-イソキノリン-1-オンの代わりに6-メチル-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例1、Part Eに記載の通り標題化合物を製造する。水性の後処理液の中和の間に粗生成物が析出し、固体を濾過して乾燥する。粗生成物を $\text{MeOH}$ から再結晶させ、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.33(d, 1H), 2.53(s, 3H)。

# 【0196】

C. 6-ブロモメチル-2-クロロキノリン

1-クロロ-7-メチル-イソキノリンの代わりに2-クロロ-6-メチル-キノリンを使用して実施例1、Part Fに記載の通り、標題化合物を製造する。得られた粗製の残存物を50% EtOAc/ヘキサンから再結晶させてベージュ色の固体として6-ブロモメチル-2-クロロ-キノリン7.4 g (38%)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.08(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 4.65(s, 2H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 256, 258$ , Clパターン。

#### 【0197】

D. [1-(2-クロロ-キノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

7-ブロモメチル-1-クロロ-イソキノリンの代わりに6-ブロモメチル-2-クロロ-キノリンを用いて実施例1、Part Hに記載の通り、(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。粗生成物を2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.08(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 5.23(bs, 1H), 4.67(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.63(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

#### 【0198】

E. 塩酸6-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロ-キノリン

出発物質として[1-(2-クロロ-キノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを用いて実施例1、Part Iに記載の通り、標題化合物を製造する。標題化合物を白色固体として得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.74(bs, 3H), 8.48(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.60(d, 1H), 4.64(AB, 2H), 4.11(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.09(m, 1H)。

#### 【0199】

F. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(2-クロロ-キノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

出発物質として塩酸6-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-2-クロロ-キノリンおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例1、Part Kに記載の通り、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ではなく $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で標題化合物を製造する。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で磨砕し、濾過し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.36(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 5.43(s, 1H), 4.58(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.59(m, 1H), 2.09(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496, 498$ , Clパターン。

元素分析計算値：C=60.54%, H=4.47%, N=8.47%, Cl=7.15%；実測値：C=60.43%, H=4.17%, N=8.37%, Cl=7.06%。

#### 【0200】

G. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(2-アミノキノリン6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例2に記載の通り130℃で加熱して7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(2-クロロ-キノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミドを標題化合物に変換する。生成物の粗製の混合物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 60%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を真空中に濃縮し、次に5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより更に精製し、褐色の固体と

10

20

30

40

50

して7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノキノリン6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.38(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.43(bs, 2H), 4.37(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.04(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.51(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ 。

0.6モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値：C=61.58%, H=5.22%, N=11.49%；  
実測値：C=61.59%, H=5.08%, N=11.14%。

分析用Chiralpak AS RP-HPLCにより測定したエナンチオマー純度は87.0% eeであった。

10

### 【0201】

少量の副生成物として反応混合物から7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドも単離される。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.70(bs, 1H), 8.37(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.47(d, 1H), 4.35(s, 2H), 4.12(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.06(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.53(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=478$ 。

### 【0202】

#### 実施例25

20

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1H-ベンゾイミダゾル-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. [1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリンの代わりに4-ニトロベンジルブロミドを用いて実施例1、Part Hに記載の通り、(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。粗生成物を10% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~25% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.20(d, 2H), 7.43(d, 2H), 5.18(bs, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

30

### 【0203】

B. 塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-ニトロベンジル)-ピロリジン-2-オン  
出発物質として [1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを用いて実施例1、Part Iに記載の通り、標題化合物を製造する。標題化合物を白色固体として得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.65(bs, 3H), 8.22(d, 2H), 7.57(d, 2H), 4.59(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.03(m, 1H)。

### 【0204】

C. 2,2,2-トリフルオロ-N-[1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アセトアミド

40

出発物質としての塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-ニトロベンジル)-ピロリジン-2-オンおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドの代わりに無水トリフルオロ酢酸を用いて実施例1、Part Kに記載の通り、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ではなく $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で標題化合物を製造する。粗生成物を真空下に濃縮し、そのまま次の工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.24(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.25(bs, 1H), 4.60(AB, 2H), 4.44(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.01(m, 1H)。

### 【0205】

D. N-[1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

50

AcOH (12 ml) 中の 2,2,2-トリフルオロ-N-[1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アセトアミド (0.75 g, 2.27 ミリモル) の溶液に、無水酢酸 (1 ml) および触媒量の 10% Pd/活性炭を添加する。不均質な混合物を 70 psi の水素圧力下、Parr 装置上で室温で水素化する。4.5 時間後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 次いで MeOH で洗浄する。粗生成物を真空下に濃縮し、残存物 (HOAc 湿潤) として粗製の N-[1-(4-アセチルアミノ-ベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド 1.2 g を得る。AcOH (12 ml) 中の粗製の N-[1-(4-アセチルアミノ-ベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (1.2 g, AcOH 湿潤) の溶液を 0 °C に冷却し、無水酢酸 (1 ml) を添加する。得られた混合物を触媒量の NaNO<sub>2</sub> で処理し、次いで発煙 HNO<sub>3</sub> (3.8 ml) を滴加する。反応混合物を 1.5 時間 0 °C で、次いで 1.5 時間室温で攪拌する。0 °C に再冷却し、氷/氷水の混合物を攪拌しながらゆっくり添加する。混合物を水で更に稀釈し、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出する。合わせた有機層を水で 2 回洗浄する。有機相を MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し濃縮する。粗生成物を 25% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、ベージュ色の固体として標題化合物 (0.65 g, 1.67 ミリモル) を得る。

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 10.27(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.08(s, 1H), 7.54(m, 1H), 7.40(bs, 1H), 4.51(AB, 2H), 4.46(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.98(m, 1H) ロータマーの混合物の主要な成分として。

20

#### 【0206】

E. 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノ-3-ニトロベンジル)-ピロリジン-2-オン

EtOH (4 ml) 中の N-[1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.65 g, 1.67 ミリモル) の溶液に 1 N NaOH 溶液 (6 ml) を添加する。黄色の混合物を 3 時間 50 °C で加熱し、その間茶色の溶液が形成する。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮する。粗製の残存物を水および 1 N NaOH (10 ml) で稀釈し、水相を CHCl<sub>3</sub> (4 × 50 ml) で抽出する。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色の固体として得られた標題化合物 (0.22 g, 0.88 ミリモル) をそのまま次の工程に使用する。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.30(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 6.12(bs, 2H), 4.36(AB, 2H), 3.67(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.71(m, 1H)。

#### 【0207】

F. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

塩酸 7-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-1-クロロイソキノリンの代わりに 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノ-3-ニトロベンジル)-ピロリジン-2-オンおよび実施例 1、Part J に記載の通り製造した 7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドを用いて実施例 1、Part K に記載の通り、CH<sub>3</sub>CN ではなく CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で標題化合物を製造する。粗生成物を 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し淡黄色の固体として標題化合物を得る。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.37(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.19(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 6.12(bs, 2H), 5.38(bs, 1H), 4.30(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.73(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.58(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

#### 【0208】

G. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

50

88%  $\text{HCO}_2\text{H}$  (15ml) 中の7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.38g, 0.82ミリモル) の溶液に、触媒量の10% Pd/活性炭を添加する。不均質な混合物を1時間70psiの水素圧力下、Parr装置上で室温で水素化する。反応混合物をセライトパッドで濾過し、EtOAcおよびMeOHで洗浄し、濾液を真空下に濃縮する。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物 (0.17g, 0.30ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.38(bs, 1H), 8.38(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.66(bs, 1H), 7.56(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.48(AB, 2H), 4.09(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.06(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.53(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=451$ 。

1.2モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値：C=51.19%, H=4.37%, N=9.55%；実測値：C=51.19%, H=3.95%, N=9.36%。

#### 【0209】

##### 実施例26

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. Boc-L-Asp(H)-OBn

Boc-L-Asp-OBn (15g, 46.4ミリモル) をTHF (50ml) に溶解し、-10℃に冷却する。溶液をN-メチルモルホリン (4.9g, 48.7ミリモル) で処理し、5分間攪拌する。溶液にイソブチルクロロホルメート (6.3g, 46.4ミリモル) を滴加する。添加終了後、混合物を1分間攪拌し、セライトパッドで濾過する。濾液を-10℃に冷却する。この溶液に対し、水 (50ml) に予め溶解しておいたナトリウムボロハイドライド (2.63g, 70ミリモル) を添加する。得られた溶液を2分間攪拌する。溶液を分液漏斗に注ぎ込み、EtOAc (800ml) で希釈する。有機層を水および飽和NaClで洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、真空下に濃縮する。残存物を-78℃の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250ml) 中のオキサリルクロリド (30ml, 60ミリモル、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中2M溶液) およびメチルスルホキシド (7.25g, 92.8ミリモル) の溶液に添加する。混合物を40分間-78℃で攪拌し、次にトリエチルアミン (14g, 140ミリモル) を添加する。反応混合物を1時間-78℃で攪拌し、次に30分間室温で攪拌する。溶液を20%クエン酸/水 (200ml) の溶液に注ぎ込む。得られた混合物を分液漏斗に注ぎ込み、層を分離させる。有機相を水および飽和NaClで洗浄する。有機相を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製の残存物を10% EtOAc/ヘキサン~30% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物 (12.0g, 39ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.68(s, 1H), 7.32(m, 4H), 5.42(bs, 1H), 5.16(s, 2H), 4.62(m, 2H), 3.05(ddd, 2H), 1.40(s, 9H)。

#### 【0210】

B. {1-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-カルバミン酸t-ブチルエステル

メタノール (50ml) 中に溶解したBoc-L-Asp(H)-OBn (3.3g, 10.7ミリモル) の溶液に、4Åのモレキュラーシーブ、塩酸4-ニトロフェネチルアミン (4.35g, 21.5ミリモル) およびトリエチルアミン (2.25g, 22.2ミリモル) を添加する。溶液を45分間室温で攪拌し、次に混合物をナトリウムシアノボロハイドライド (0.72g, 11.5ミリモル) で処理する。反応混合物を16時間室温で攪拌する。この後、1N NaOH (10ml) ついで水 (25ml) を添加する。得られた混合物を30分間攪拌し、次に真空下に濃縮して少量とする。溶液をEtOAc (250ml) で希釈し、セライトパッドで濾過し、水およびEtOAcで洗浄する。溶液を分液漏斗に注ぎ込み、層を分離させる。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を1N HCl、

10

20

30

40

50

H<sub>2</sub>O、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液および飽和NaClで洗浄する。有機相をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製の残存物を50%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色固体として標題化合物(1.46g, 4.18ミリモル)を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.17(d, 2H), 7.39(d, 2H), 5.12(bs, 1H), 4.09(m, 1H), 3.63(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.99(t, 2H), 2.62(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.44(s, 9H)。

#### 【0211】

C. 塩酸3-(S)-アミノ-1-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-ピロリジン-2-オン

出発物質として{1-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-カルバミン酸t-ブチルエステルを用いて実施例1、Part Iに記載の通り、標題化合物を製造する。標題化合物はベージュ色の固体として得られる。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.77(bs, 1H), 8.72(bs, 1H), 8.16(d, 2H), 7.45(d, 2H), 4.15(m, 1H), 3.59(t, 2H), 3.38(m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.58(m, 1H), 2.37(m, 1H)。

#### 【0212】

D. 2,2,2-トリフルオロ-N-{1-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-アセトアミド

出発物質として塩酸3-(S)-アミノ-1-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-ピロリジン-2-オンおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに無水トリフルオロ酢酸を用いて実施例1、Part Kに記載の通り、CH<sub>3</sub>CNではなくCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で標題化合物を製造する。粗生成物を真空下に濃縮し、そのまま次の工程で使用する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.17(d, 2H), 8.15(bs, 1H), 7.39(d, 2H), 4.40(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.99(t, 2H), 2.68(m, 1H), 1.96(m, 1H)。

#### 【0213】

E. N-{1-[2-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

出発物質として2,2,2-トリフルオロ-N-{1-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-アセトアミドを用い、実施例25、Part Dに記載の通り、標題化合物を製造する。粗製の中間体を真空下に濃縮し、残存物(HOAc湿潤)として得られたN-{1-[2-(4-アセチルアミノフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを直接ニトロ化工程に使用する。硝酸反応混合物を室温に戻し、18時間攪拌する。粗生成物を25%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~50%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 10.24(s, 1H), 8.70(d, 1H), 7.98(bs, 1H), 7.40(d, 1H), 7.26(bs, 1H), 4.43(m, 1H), 3.58(m, 2H), 3.38(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.66(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.98(m, 1H) ロータマーの混合物の主要な成分として

#### 【0214】

F. 3-(S)-アミノ-1-[2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-エチル]-ピロリジン-2-オン

出発物質としてN-{1-[2-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて実施例25、Part Fに記載の通り、標題化合物を製造する。反応混合物を18時間室温で攪拌する。同様の後処理の後、有機相を真空下に濃縮し、黄色固体として得られた標題化合物をそのまま次の工程に使用する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.90(s, 1H), 7.25(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.24(bs, 1H), 3.48(m, 3H), 3.26(m, 2H), 2.77(t, 1H), 2.40(m, 1H), 2.25(bs, 3H), 1.69(m, 1H)。

#### 【0215】

10

20

30

40

50

G. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 {1-[2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-アミド

塩酸7-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-1-クロロ-イソキノリンの代わりに3-(S)-アミノ-1-[2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-エチル]-ピロリジン-2-オンおよび実施例1、Part Jに記載の通り製造した7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドを用いて実施例1、Part Kに記載の通り、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ではなく $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で標題化合物を製造する。同様の後処理の後、有機相を真空下に濃縮し、淡黄色の固体として得られた標題化合物をそのまま次の工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.36(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.22(s, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 6.04(bs, 2H), 5.33(bs, 1H), 3.93(s, 3H), 3.68(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.68(t, 2H), 2.49(m, 1H), 1.98(m, 1H)。

#### 【0216】

H. トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 {1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-アミド

実施例25、Part Hに記載の通り、7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 {1-[2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-エチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}-アミドを標題化合物に変換する。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 60%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.38(bs, 1H), 8.35(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 3.90(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.88(t, 2H), 1.94(m, 1H), 1.47(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=465$ 。

1.4モルの $\text{H}_2\text{O}$ と一緒にした元素分析計算値：C=51.68%，H=4.65%，N=9.27%；実測値：C=51.68%，H=4.25%，N=8.93%。

#### 【0217】

実施例27

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸アセチル-[2-オキソ-1-(2-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イルエチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

Tetrahedron 1993, 2885に記載の操作法にしたがって3-ピコリン-N-オキシドから標題化合物を製造する。得られた粗生成物をEtOHに溶解し、脱色用炭素を添加する。混合物をSiO<sub>2</sub>ゲルの大型カラムに通し、EtOHで溶離させ、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  10.92(bs, 1H), 8.98(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.32(d, 1H), 6.66(d, 1H)。

#### 【0218】

B. ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-酢酸t-ブチルエステル

ヨウ化メチルの代わりにt-ブチルブROMアセテートを用いて実施例18および19、Part Aに記載の通り、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジンから標題化合物を製造する。粗生成物を3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 6% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.93(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.65(d, 1H), 4.75(s, 2H), 1.45(s, 9H)。

#### 【0219】

C. ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-酢酸

0℃の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 中のピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-酢酸 t-ブチルエステル (0.44 g, 1.89ミリモル) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1ml) を添加する。15分後、溶液を室温にもどし、18時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、次にトルエンと共沸させて残存物 (過剰 TFA 湿潤) として得られた標題化合物 0.5 g をそのまま次の工程に用いる。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  9.09(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.08(d, 1H), 5.18(s, 2H)。

#### 【0220】

D. 2-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(2-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-アセチルアミノ)-酪酸メチルエステル  
ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-酢酸 (0.50 g, 1.89ミリモル)、2-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-アミノ酪酸メチルエステルトリフルオロアセテート (0.93 g, 2.45ミリモル)、4-メチルモルホリン (0.75 g, 7.41ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.36 g, 2.65ミリモル) をDMF (11ml) に溶解し、得られた混合物を0℃に冷却する。塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.80 g, 4.17ミリモル) を溶液に添加する。アイスバスを外し、反応混合物を室温で攪拌する。18時間後、溶液を $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和溶液で稀釈し、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和 $\text{NaHCO}_3$ および飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄する。有機相を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、真空下に濃縮する。粗生成物を3%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~10%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物 (0.33 g, 0.78ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.95(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.34(m, 3H), 7.27(m, 3H), 7.17(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.44(bs, 1H), 5.45(d, 1H), 4.93(s, 2H), 4.78(s, 2H), 4.08(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.67(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.58(m, 1H)。

#### 【0221】

E. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸アセチル-[2-オキソ-1-(2-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イルエチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

THF (5ml) 中の2-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(2-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-アセチルアミノ)-酪酸メチルエステル (0.51 g, 1.20ミリモル) の溶液に、ジボラン (5ml, 0.500ミリモル、THF中1M溶液) を添加する。得られた混合物を4時間室温で攪拌し、次に真空下に濃縮する。残存物をEtOAc (10ml) に懸濁し、 $\text{H}_2\text{O}$  10滴、1N NaOH 5滴で処理し、更に $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和溶液でクエンチングする。混合物を真空下に濃縮して約1/2の容量とし、EtOAcと10% $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液との間に分配し、層を分離させる。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機相を飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、真空下に濃縮する。得られた粗生成物を2%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~10%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで部分的に精製し、[2-オキソ-1-(2-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルを得る。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=379$ 。MeOH (10ml) およびAcOH (3ml) 中のこの粗製の[2-オキソ-1-(2-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルの溶液に、触媒量の10%Pd/活性炭を添加する。不均質な混合物を18時間 $\text{H}_2$ バルーン下室温で攪拌する。反応混合物をセライトパッドで濾過し、MeOH ( $\times 3$ ) で洗浄する。粗生成物を真空下に濃縮し、トルエンと共沸し、残存物 (過剰 HOAc 湿潤) として酢酸 3-(S)-アミノ-1-(2-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-2-オンを得る。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=245$ 。塩酸 7-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-1-クロロイソキノリンの代わりに上記酢酸 3-(S)-アミノ-1-(2-ピロロ [3, 2-c] ピリ

ジーン-1-イル-エチル)-ピロリジン-2-オンをそして実施例1、Part Jに記載の通り製造した7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例1、Part Kに記載の通り、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ではなく $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で標題化合物を製造する。粗生成物を3%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 5\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーにより部分的に精製する。得られた残存物を更に、10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{TFA}$ )  $\sim 80\% \text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{TFA}$ ) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥して白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.24(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.61(s, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 4.87(m, 1H), 4.56(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.63(m, 2H), 3.30(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.04(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=507$ 。

#### 【0222】

##### 実施例28

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-キナズリン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-メチルアミド A. 6-メチル-3H-キナズリン-4-オン

水素化ナトリウム (2.6 g, 65ミリモル, 鉱物油中60%分散液) を0℃でジオキサン (100ml) に添加する。溶液に、2-アミノ-5-メチル安息香酸 (7.6 g, 50ミリモル) 次いで [3-(ジメチルアミノ)-2-アゾプロパー-2-エン-1-イリデン] ジメチルアンモニウムクロリド (9.9 g, 60ミリモル) を添加する。添加後、溶液を還流下に加熱する。還流を16時間継続する。反応混合物を周囲温度に冷却し、メタノール (3ml) を添加し、次いで  $\text{AcOH}$  (10ml) を添加する。次に溶液を3時間還流する。溶液を周囲温度に冷却する。溶液を濃縮する。得られた固体を水 (60ml) で稀釈する。得られた溶液のpHを7に調節する。溶液を濾過する。得られた固体を真空下に乾燥し、標題化合物 (6.0 g, 38ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.03(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.57(m, 2H), 2.41(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=507$ 。

#### 【0223】

B. 4-クロロ-6-メチル-キナズリン

6-メチル-3H-キナズリン-4-オン (1.1 g, 6.9ミリモル) をトルエン (70ml) 中に溶解する。溶液にトリエチルアミン (1.82 g, 18ミリモル) および  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$  (1.06 g, 6.9ミリモル) を添加する。溶液を還流下に加熱する。3時間後、溶液を水 (100ml) に注ぎ込む。溶液を  $\text{EtOAc}$  (200ml) で稀釈する。層を分離させる。有機層を水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水性) および飽和  $\text{NaCl}$  (水性) で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮する。油状物として標題化合物 (0.75 g, 4.2ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.98(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.82(d, 1H), 2.62(s, 3H)。

#### 【0224】

C. 6-ブロモメチル-4-クロロ-キナズリン

4-クロロ-6-メチル-キナズリンと1-クロロ-7-メチルイソキノリンを置き換え、実施例1、Part Fに記載の通り、標題化合物を製造する。粗生成物を5%  $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン} \sim 10\% \text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.08(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.00(dd, 2H), 4.68(s, 2H)。

#### 【0225】

D. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 (2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

0℃のトリフルオロ酢酸/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) の溶液に、実施例1、Part Gに記載の

10

20

30

40

50

通り製造した（２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル）－カルバミン酸ｔ－ブチルエステル（０．４ｇ，２ミリモル）を添加する。得られた溶液を周囲温度に戻し、１２時間攪拌する。次に溶液を濃縮する。得られた油状物をトルエンから再濃縮する。次に油状物を $\text{CH}_3\text{CN}$ （６ml）に溶解する。この溶液に $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （６ml）を添加する。得られた溶液を０℃に冷却し、トリエチルアミン（０．６７ｇ，６．６ミリモル）次いで実施例１、Part Jに記載の通り製造した７－メトキシナフタレンスルホンクロリド（０．６４ｇ，２．５ミリモル）を添加する。溶液を６時間攪拌する。その後溶液を濃縮する。得られた粗製の固体を $\text{EtOAc}$ で磨砕する。次に粗製の固体を更に２．５％ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ～５％ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として標題化合物（０．４０ｇ，１．２５ミリモル）を得る。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300M Hz)  $\delta$  8.35(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.28(m, 2H), 5.65(bs, 1H), 5.34(bs, 1H), 3.94(s, 3H), 3.67(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.21(m, 1H)。

10

## 【０２２６】

E. ７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸メチルー（２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル）－アミド

７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸（２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル）－アミドと７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸〔１－（１－クロロイソキノリン－７－イルメチル）－２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル〕－アミドを置き換え、実施例６、Part Aに記載の通り、標題化合物を製造する。粗生成物を４０％ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ～６０％ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.39(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.76(m, 2H), 7.28(m, 2H), 6.42(bs, 1H), 4.82(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.32(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

## 【０２２７】

F. ７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸〔１－（４－クロロキナゾリン－６－イルメチル）－２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル〕－メチルアミド

０℃の $\text{THF}$ （７ml）中の７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸メチルー（２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル）－アミド（０．３５ｇ，１．０４ミリモル）の溶液に、 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ （１ml，１ミリモル， $\text{THF}$ 中１M溶液）を添加する。溶液を４０分間０℃で攪拌する。その後、６－ブロモメチルー４－クロロキナゾリン（０．２４ｇ，０．９４ミリモル）を添加する。得られた溶液を４時間攪拌する。 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 飽和溶液を添加することにより反応混合物をクエンチングする。溶液を $\text{EtOAc}$ および水で稀釈する。層を分離させる。有機層を水および塩水で洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を２０％ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ～４０％ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物（０．２５ｇ，０．４９ミリモル）を得る。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.03(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.81(m, 3H), 7.28(m, 2H), 5.00(m, 1H), 4.75(AB, 1H), 4.50(AB, 1H), 3.92(s, 3H), 3.22(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.03(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=511$ 。

40

## 【０２２８】

G. トリフルオロ酢酸７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸〔１－（４－アミノキナゾリン－６－イルメチル）－２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル〕－メチルアミド

$\text{EtOH}$ （１０ml）に懸濁した７－メトキシナフタレン－２－スルホン酸〔１－（４－クロロキナゾリン－６－イルメチル）－２－オキソピロリジン－３－（Ｓ）－イル〕－メチルアミド（０．０５ｇ，０．１ミリモル）にトリエチルアミン（０．０２ｇ，０．２ミリモル）および酢酸アンモニウム（０．０８ｇ，１ミリモル）を添加する。反応混合物を８０℃に加熱する。溶液を濃縮する。残存物を１０％ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ （０．１％ $\text{TFA}$ ）～８０％ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ （０．１％ $\text{TFA}$ ）の勾配溶離による $\text{RP-HPLC}$ により精製

50

し、適当な生成物画分を凍結乾燥させて白色固体として標題化合物（0.03 g, 0.05 ミリモル）を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.78(bs, 2H), 8.78(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.68(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.93(m, 1H), 4.50(AB, 2H), 3.82(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.02(m, 1H), 1.78(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=492$ 。

#### 【0229】

##### 実施例 29

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

10

A. 2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸メチルエステル

DMF (25 ml) 中のメチルシアノアセテート (19.8 g, 200 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (10.9 g, 108 ミリモル) を添加する。溶液にイオウ (6.4 g, 200 ミリモル) を添加する。溶液を 60℃ に加熱する。20 分かけてプロピオンアルデヒド (11.6 g, 200 ミリモル) を滴加する。添加後、溶液を 1 時間かけて周囲温度に戻す。溶液を 16 時間攪拌する。反応混合物を水 (300 ml) に注ぎ込む。得られた溶液を  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 200 ml) で抽出する。合わせた  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出液を水および飽和 NaCl (水性) で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた粗生成物を  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  から再結晶させ黄色固体として標題化合物 (13.7 g, 80 ミリモル) を得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  6.58(s, 1H), 5.78(bs, 2H), 3.78(s, 3H), 2.28(s, 3H)。

#### 【0230】

B. 2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸

$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (400 ml, 1:1:1) 中の 2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸メチルエステル (13.7 mg, 80 ミリモル) の溶液に LiOH  $\text{H}_2\text{O}$  (16 g, 400 ミリモル) を添加する。溶液を 50℃ に加熱する。4 時間後、溶液を濃縮する。得られた残存物を水に溶解する。溶液の pH を 1 N HCl で 5~6 に合わせる。沈殿を濾取し、少量の水で洗浄し、真空下に乾燥する。黄色固体として標題化合物 (12 g, 76 ミリモル) を得る。EI MS,  $[\text{M}]^+=157$ 。

30

#### 【0231】

C. 6-メチル-チエノ [2,3-d] ピリミジン-4-オール

2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸と 2-アミノ-5-メチル安息香酸とを置き換え、実施例 28、Part A に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 6%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。EI MS,  $[\text{M}]^+=165$ 。

#### 【0232】

D. 4-クロロ-6-メチル-チエノ [2,3-d] ピリミジン

6-メチル-チエノ [2,3-d] ピリミジン-4-オールと 6-メチル-3H-キナゾリン-4-オンとを置き換え、実施例 28、Part B に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 5%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.84(s, 1H), 7.42(s, 1H), 2.68(s, 3H)。

#### 【0233】

E. 6-ブロモメチル-4-クロロ-チエノ [2,3-d] ピリミジン

4-クロロ-6-メチル-チエノ [2,3-d] ピリミジンと 1-クロロ-7-メチルイソキノリンとを置き換え、実施例 1、Part F に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /ヘキサン ~ 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.84(s, 1H), 7.42(s, 1H), 4.72(s, 2H)。

50

## 【0234】

F. [1-(4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル  
6-ブロモメチル-4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジンと7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリンとを置き換え、実施例1、Part Hに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として標題化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.80(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.15(bs, 1H), 4.75(AB, 2H), 4.18(m, 1H), 3.36(m, 2H), 2.62(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

## 【0235】

G. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド  
[1-(4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステルと[1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステルとを置き換え、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。次に得られた生成物を実施例1、Part Kに記載の通り直接使用する。粗生成物を30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.80(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.76(m, 2H), 7.24(m, 3H), 5.51(bs, 1H), 4.68(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.78(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.12(m, 1H)。

## 【0236】

H. トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(4-アミノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド  
7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミドと7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(4-クロロキナゾリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]メチルアミドとを置き換え、実施例28、Part Gに記載の通り標題化合物を製造する。残存物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA)~80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.33(m, 2H), 8.21(d, 1H), 8.02(m, 2H), 7.91(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30(dd, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.05(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.17(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.55(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=484。

## 【0237】

実施例30

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[2-(6-アミノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

A. 4-クロロ-7-メチルチエノ[3,2-d]ピリミジン  
7-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オールと6-メチル-3H-キナゾリン-4-オンとを置き換え、実施例28、Part Bに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 9.02(s, 1H), 7.68(s, 1H), 2.51(s, 3H)。

## 【0238】

B. 7-ブロモメチル-4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン  
4-クロロ-7-メチルチエノ[3,2-d]ピリミジンと1-クロロ-7-メチルイ

ソキノリンとを置き換え、実施例 1、Part F に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 5 % E t O A c / ヘキサン ~ 1 0 % E t O A c / ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.04(s, 1H), 8.08(s, 1H), 4.77(s, 2H)。

#### 【0239】

C. [1-(4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル  
7-ブロモメチル-4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジンと 7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリンとを置き換え、実施例 1、Part H に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 2 0 % E t O A c /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 3 0 % E t O A c /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.95(s, 1H), 8.06(s, 1H), 5.18(bs, 1H), 4.76(AB, 2H), 4.13(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.37(m, 1H), 2.64(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

#### 【0240】

D. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド  
[1-(4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルと [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルとを置き換え、実施例 1、Part I に記載の通り標題化合物を製造する。次に得られた生成物を実施例 1、Part K に記載の通り直接使用する。粗生成物を 3 0 % E t O A c /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 4 0 % E t O A c /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.92(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.74(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.19(d, 1H), 5.64(bs, 1H), 4.71(AB, 2H), 3.93(s, 3H), 3.72(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.32(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

#### 【0241】

E. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-(4-アミノチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミドと 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロキナゾリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]メチルアミドとを置き換え、実施例 28、Part G に記載の通り標題化合物を製造する。残存物を 1 0 %  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1 % TFA) ~ 8 0 %  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1 % TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.55(s, 1H), 8.35(bs, 3H), 8.14(d, 1H), 8.00(m, 2H), 7.93(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.49(AB, 2H), 4.09(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.18(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.54(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=483$ 。

1.5 モルの  $\text{H}_2\text{O}$  と一緒にした元素分析計算値 : C=44.75%, H=3.83%, N=10.44% ; 実測値 : C=44.75%, H=3.77%, N=11.12%。

#### 【0242】

##### 実施例 31

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(7-アミノチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

A. 3-ブロモメチル-7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン

7-クロロ-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジンと 1-クロロ-7-メチルイソキノリンを置き換え、実施例 1、Part F に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物

を5% EtOAc/ヘキサン～10% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.38(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.71(d, 1H), 4.72(s, 2H)。

【0243】

B. [1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

3-ブロモメチル-7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジンと7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリンとを置き換え、実施例1、Part Hに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を20% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ～40% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として標題化合物を得る。

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.28(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.64(s, 1H), 5.18(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.17(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.54(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

【0244】

C. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド  
[1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルと[1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルとを置き換え、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。次に得られた生成物を実施例1、Part Kに記載の通り直接使用する。粗生成物を30% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ～40% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.33(s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.08(m, 1H), 3.88(s, 2H), 1.89(m, 1H), 1.48(m, 1H)。

【0245】

D. トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(7-アミノチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミドと7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(4-クロロキナゾリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]メチルアミドとを置き換え、実施例28、Part Gに記載の通り標題化合物を製造する。残存物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)～80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.90(bs, 3H), 8.34(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.34(m, 3H), 7.23(dd, 1H), 4.64(AB, 2H), 4.08(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.60(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=483$ 。

40

【0246】

実施例32

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(7-ヒドロキシチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

A. トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(7-ヒドロキシチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミドと7-

50

メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロキナゾリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドとを置き換え、実施例 28、Part G に記載の通り標題化合物を製造する。残存物を 10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.28(m, 3H), 6.62(d, 1H), 4.42(AB, 2H), 4.00(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.04(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.44(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup> = 484。

#### 【0247】

10

#### 実施例 33

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

A. 3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-アクリル酸メチルエステル  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml) 中の 5-メチルチオフェン-2-カルボキシアルデヒド (5g, 40ミリモル) にメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (13.3g, 40ミリモル) を添加する。溶液を 72 時間攪拌する。その後溶液を濃縮する。残存物を Et<sub>2</sub>O 中のスラリーとする。溶液をセライトベッドを通して濾過する。収集した液を濃縮する。残存物を 50% EtOAc/ヘキサン ~ 60% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物 (4.5g, 25ミリモル) を得る。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.69(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.71(d, 1H), 6.11(d, 1H), 3.79(s, 3H), 2.49(s, 3H)。

#### 【0248】

B. 3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-アクリル酸  
3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-アクリル酸メチルエステルと 2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸メチルエステルとを置き換え、実施例 28、Part B に記載の通り標題化合物を製造する。濾過することにより白色固体として標題化合物を得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.58(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.82(d, 1H), 5.98(d, 1H), 2.46(s, 3H)。

#### 【0249】

C. 2-メチル-5H-チエノ [3,2-c] ピリジン-4-オン  
3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-アクリル酸と 3-p-トリル-アクリル酸とを置き換え、実施例 1、Part A に記載の通り標題化合物を製造する。次に生成物を実施例 1、Part B、C および D に記載の通り処理する。粗生成物を 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 11.72(bs, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(d, 1H), 6.68(d, 1H), 2.58(s, 3H)。EI MS, [M]<sup>+</sup> = 165。

40

#### 【0250】

D. 4-クロロ-2-メチルチエノ [3,2-c] ピリジン  
2-メチル-5H-チエノ [3,2-c] ピリジン-4-オンと 7-メチル-2H-イソキノリン-1-オンとを置き換え、実施例 1、Part E に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン ~ 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.13(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.16(d, 1H), 2.61(s, 3H)。

#### 【0251】

E. 2-ブロモメチル-4-クロロチエノ [3,2-c] ピリジン

50

4-クロロ-2-メチル-チエノ [3, 2-c] ピリジンと1-クロロ-7-メチルイソキノリンとを置き換え、実施例1、Part Fに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を5% EtOAc/ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.21(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.49(s, 1H), 4.80(s, 2H)。

#### 【0252】

F. [1-(4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル

2-ブロモメチル-4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジンと7-ブロモメチル-1-クロロイソキノリンとを置き換え、実施例1、Part Hに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を20% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~30% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.22(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.39(s, 1H), 5.13(bs, 1H), 4.78(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.33(m, 2H), 2.62(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

#### 【0253】

G. 塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

1-(4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステルと [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルとを置き換え、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.50(bs, 3H), 8.22(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.51(s, 1H), 4.81(AB, 2H), 4.04(m, 2H), 3.32(m, 2H), 2.31(m, 1H), 1.96(m, 1H)。

#### 【0254】

H. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド 3-アミノ-1-(4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オンと塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オンとを置き換え、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.36(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.02(m, 2H), 7.91(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29(dd, 1H), 4.66(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.14(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.58(m, 1H)。

#### 【0255】

I. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドと7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドとを置き換え、実施例1、Part Lに記載の通り標題化合物を製造する。次に得られた生成物を実施例1、Part Mに記載の通り処理する。残存物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)~80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.58(bs, 3H), 8.32(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(m, 2H), 7.49(dd, 1H), 7.28(dd, 1H), 4.62(AB, 2H), 4.02(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.13(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.58(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=483$ 。

10

20

30

40

50

## 【0256】

## 実施例34

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-ヒドロキシ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

A. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-ヒドロキシ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドと 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミドとを置き換え、実施例1、Part Lに記載の通り標題化合物を製造する。次に得られた生成物を実施例1、Part Mに記載の通り処理する。残存物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.32(bs, 1H), 8.33(s, 1H), 8.20(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(m, 2H), 7.19(m, 1H), 6.71(d, 1H), 4.52(AB, 2H), 4.06(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.10(m, 2H), 1.90(m, 1H), 1.50(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=484。

## 【0257】

## 実施例35

トリフルオロ酢酸ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

A. ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド 3-アミノ-1-(4-クロロ-チエノ [3,2-c] ピリジン-2-イル-メチル)-ピロリジン-2-オンと塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イル-メチル)-ピロリジン-2-オンとそしてベンゾ [b] チオフェン-2-スルホンニルクロリドと 7-メトキシナフタレン-2-スルホンニルクロリドを置き換え、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.21(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.49(m, 2H), 7.39(s, 1H), 5.58(bs, 1H), 4.76(s, 2H), 3.97(m, 1H), 3.38(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.18(m, 1H)。

## 【0258】

C. トリフルオロ酢酸ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロ-チエノ [3,2-c] ピリジン-3-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミドと 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミドとを置き換え、実施例1、Part Lに記載の通り標題化合物を製造する。次に得られた生成物を実施例1、Part Mに記載の通り処理する。残存物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.70(d, 1H), 8.55(bs, 2H), 8.07(m, 3H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.49(m, 3H), 4.66(AB, 2H), 4.16(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.72(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=459。

## 【0259】

## 実施例36

トリフルオロ酢酸5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホン酸[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 4-チオフェン-2-イル-ピリジン

コンデンサー、蓋付きのジエチルエーテル(70ml)中のマグネシウム(2g, 82.3ミリモル)の入った炎熱真空乾燥した三首丸底フラスコに2-ブロモチオフェン(7.6ml, 78.5ミリモル)を添加する。得られた灰色の溶液を1.5時間還流下に攪拌する。この間以下の方法で塩酸4-ブロモピリジンを遊離の塩基に変換する。塩酸4-ブロモピリジン(15.3g, 78.7ミリモル)を水(100ml)に溶解し、アイスバスで冷却する。1当量の1N NaOH(約100ml)をpHが~5.6になるまで滴加する。氷冷した水性溶液をヘキサン(3×150ml)で抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過する。アイスバスで冷却しながら約30mlの容量になるまでヘキサンを真空下(11mmHg)除去する。得られた無色透明な液体をN<sub>2</sub>下THF(150ml)で希釈する。次にグリニャール試薬を室温に冷却し、カニューレを介してTHF中のNiCl<sub>2</sub>dppp(0.54g, 1ミリモル)および4-ブロモピリジンの溶液に添加する。得られた暗色の溶液を一夜還流する。次に反応混合物に飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液を注ぎ込み、ジエチルエーテル(3×200ml)で抽出する。合わせたエーテル層を2N HCl(300ml)で酸性化し、水層をジエチルエーテルで洗浄する。次に水層をアイスバスで冷却し、重炭酸ナトリウムで中和する。水層を酢酸エチル(3×200ml)で抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮し、茶色固体を得る。粗製の固体を熱ヘキサンに溶解し、不溶の黒色固体から黄色溶液を分離する。ヘキサン溶液を濃縮し、上記操作法を繰り返す。ヘキサン溶液を冷却することにより、黄色固体沈殿物が形成する。黄色固体を収集し、標題化合物(8.99g, 55.8ミリモル)を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.60(d, 2H), 7.51(m, 1H), 7.49(d, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.14(dd, 1H)。EI MS, [M]<sup>+</sup>=161。

## 【0260】

B. 5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホニルクロリド

-78℃のTHF(137ml)中の4-チオフェン-2-イル-ピリジン(3.33g, 20.7ミリモル)の溶液にn-BuLi(ヘキサン中2.5M溶液8.7ml, 21.7ミリモル)を添加する。15分間攪拌後、30分間溶液にSO<sub>2</sub>ガスをバブリングする。次に溶液を加温して室温に戻し一夜攪拌する。溶液を濃縮乾固し、得られた固体をヘキサン(100ml)に懸濁する。氷冷した溶液にスルフリルクロリド(1.7ml, 21.7ミリモル)を添加する。アイスバスを除去し、懸濁液を2時間攪拌する。次に混合物を濃縮乾固し、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水性)、水および塩水で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮し、標題生成物(3.39g, 13.1ミリモル)として得られた黄色固体をさらに精製することなく次工程に使用する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.75(d, 2H), 8.60(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.51(d, 2H)。EI, [M]<sup>+</sup>=259, 261, Clパターン。

## 【0261】

C. 5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホン酸[1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホニルクロリドをピリジン(2ml)中の塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン(0.12g, 0.38ミリモル)の溶液に添加する。得られた混合物を一夜攪拌し、濃縮乾固する。残存物を塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液および塩水で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮して105mgの粗製の固体を得る。粗生成物を5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物(0.026g, 0.052ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.67(d, 2H), 8.30(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.48-7.46(m, 3H), 5.60(bs, 1H), 4.67(AB, 2H), 3.98(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.15(m, 1H)。APCI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=499, 501, \text{Cl}$ パターン。

# 【0262】

D. トリフルオロ酢酸 5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

酢酸アンモニウム (0.12 g, 1.56ミリモル)、フェノール (0.049 g, 0.52ミリモル)、および 5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (0.026 g, 0.052ミリモル) を 90℃ に 6 時間加熱し、次に室温に冷却する。生成物を 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物 (0.005 g, 0.007ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  13.0(bs, 1H), 9.0(bs, 1H), 8.60-8.70(m, 3H), 8.29(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.71-7.80(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.23(d, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=480$ 。

# 【0263】

実施例 37

トリフルオロ酢酸 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 3-チオフェン-2-イル-ピリジン

塩酸 4-ブロモピリジンの代わりに 3-ブロモピリジンを用いて実施例 36、Part A に記載の通り、標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.89(dd, 1H), 8.52(dd, 1H), 7.87(ddd, 1H), 7.38(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.31(m, 1H), 7.12(dd, 1H)。EI,  $[\text{M}]^+=161$ 。

# 【0264】

B. 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホニルクロリド

4-チオフェン-2-イル-ピリジンの代わりに 3-チオフェン-2-イル-ピリジンを用いて実施例 36、Part B に記載の通り、標題化合物を製造する。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.95(bs, 1H), 8.70(bs, 1H), 7.95(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.45(bs, 1H), 7.44(d, 1H)。EI,  $[\text{M}]^+=259, 261, \text{Cl}$ パターン。

# 【0265】

C. 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

トリエチルアミン (0.35ml, 2.5ミリモル) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5ml) 中の 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホニルクロリド (0.22 g, 0.85ミリモル) および塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン (0.22 g, 0.71ミリモル) の溶液に滴加する。懸濁液を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固する。残存物を塩化メチレンで稀釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液および塩水で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮し、1%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物 (0.23 g, 0.45ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.89(d, 1H), 8.63(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.82-7.89(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.57-7.68(m, 2H), 7.33-7.40(m, 2H), 5.45(d, 1H), 4.67(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.10(m, 1H)。イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=499, 501, \text{Cl}$ パターン。

# 【0266】

D. トリフルオロ酢酸 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドの代わりに 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを用いて実施例 36、Part Dに記載の通り、標題化合物を製造し、100℃で一夜加熱する。粗生成物を 10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 100% CH<sub>3</sub>CN の勾配溶離による RP-HPLC により精製する。適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.95(bs, 1H), 8.90-9.05(m, 2H), 8.55-8.65(m, 2H), 8.31(s, 1H), 8.17(m, 1H), 8.96(d, 1H), 8.82(d, 1H), 7.70-7.72(m, 2H), 7.65(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.60(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.29(m, 1H), 1.78(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=480。

#### 【0267】

##### 実施例 38

トリフルオロ酢酸ベンゾチオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 4-クロロ-6-メチルキノリン

20

オキシ塩化リン 20ml 中の 6-メチル-(1H)-キノリン-4-オン (1.57g, 9.7ミリモル) を 110℃で4時間加熱する。混合物を室温に冷却し、次に氷水 (~200ml) で希釈し、10N NaOH をゆっくり添加して pH を約 10 とする。水溶液を塩化メチレン (4×250ml) で抽出し、あわせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製の残存物を 33% EtOAc/ヘキサンを用いてシリカゲルで濾過し、黄色固体として標題化合物 (1.05g, 5.9ミリモル) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.69(d, 1H), 8.0(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 2.58(s, 3H)。EI MS, [M]<sup>+</sup>=177, 179, Cl パターン。

#### 【0268】

B. 6-ブロモメチル-4-クロロキノリン

30

N-ブロモスクシンイミド (1.1g, 6.19ミリモル) および 70% 過酸化ベンゾイル (0.215g, 0.62ミリモル) を四塩化炭素 35ml 中の 4-クロロ-6-メチルキノリン (1.05g, 5.93ミリモル) の溶液に添加する。得られた混合物を一夜還流下に加熱し、次に室温に冷却し、塩化メチレンで希釈する。有機層を 1N NaOH で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存物を 33% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物 (0.915g, 3.57ミリモル) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.73(d, 1H), 8.13(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 4.67(s, 2H)。イオンズプレー, [M+H]<sup>+</sup>=256, 258, 260, Cl, Br パターン。

40

#### 【0269】

C. 塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-クロロキノリン-6-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

0℃の THF 15ml 中の [2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.4g, 2ミリモル) の溶液に、水素化ナトリウム (0.096g, 2.4ミリモル, 60重量%) を添加する。混合物を 30 分間攪拌し、次に THF 15ml 中の 6-ブロモメチル-4-クロロキノリン (0.513g, 2ミリモル) の溶液をゆっくり添加する。得られた溶液を 4 時間かけて室温まで加温する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチングし、次に EtOAc で希釈する。有機層を分離し、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存物を酢酸エチル (50ml) に

50

溶解し、0℃のHClガスで飽和させる。溶液を0℃で15分間攪拌し、次に溶液を室温に加温する。室温で4時間後、沈殿した固体を収集し、エーテルで洗浄し、淡黄色固体として標題化合物(0.445g, 1.43ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.05(d, 1H), 8.78(bs, 3H), 8.27(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.96(d, 1H), 4.67(AB, 2H), 4.12(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.09(m, 1H)。イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=276, 278$ 。

#### 【0270】

D. ベンゾチオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-クロロキノリン-6-イルメチル)-ピロリジン-2-オン(0.12g, 0.38ミリモル)を $\text{CH}_3\text{CN}$  15ml中に懸濁する。この溶液に、トリエチルアミン(110ml, 0.79ミリモル)次いでベンゾチオフェン-2-スルホンクロリド(0.094g, 0.40ミリモル)を添加する。混合物を室温で一晩攪拌し、水性の後処理に付し、次に濃縮乾固する。粗生成物を2~10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体として標題化合物(0.11g, 0.23ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.77(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.49(m, 3H), 6.01(bs, 1H), 4.67(AB, 2H), 4.03(t, 1H), 3.27(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.16(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=472, 474$ , Clパターン。

#### 【0271】

E. トリフルオロ酢酸ベンゾチオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

前述の通り、110℃でベンゾチオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド(0.11g, 0.23ミリモル)をフェノール(1g)と酢酸アンモニウム(0.22g, 2.8ミリモル)で処理する。5時間後、混合物を室温に冷却し、塩化メチレン100mlで希釈する。有機溶液を1N NaOH(2×)および塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存物を30分に渡り、水中10~100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。純粋な生成物を含む画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物(0.02g, 0.044ミリモル)を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.25(d, 1H), 8.13(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.80(AB, 2H), 7.48(m, 2H), 6.80(d, 1H), 4.64(s, 2H), 4.35(t, 1H), 3.31(m, 2H), 2.48(m, 1H), 1.89(m, 1H)。イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=453$ 。

#### 【0272】

##### 実施例39

トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 1-フェノキシ-6-ブロモメチル-イソキノリン

6-メチル-2H-イソキノリン-1-オンと7-メチル-2H-イソキノリン-1-オンとを置き換え、実施例1、Part Eに記載の通り製造した1-クロロ-6-メチル-イソキノリンにフェノール20gを添加する。溶液を80℃に加熱し、KOH(3.73g, 66.4ミリモル)を添加する。添加後、溶液を攪拌し、140℃に加熱する。24時間後、溶液を周囲温度に冷却し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解する。有機溶液を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄する。有機層を1N NaOHと飽和NaClで洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残存物を $\text{CCl}_4$  50mlに溶解し、得られた溶液にNBS(2.01g, 11.27ミリモル)と過酸化ベンゾイル(0.6g, 1.73ミリモル)を添加する。溶液を還流下に加熱する。16時間後、溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈する。有機層を10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ および飽和NaClで洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存物を5% EtOAc/ヘキサンおよび10% EtOAc/ヘキサンを溶

10

20

30

40

50

離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製する。

MS,  $[M]^+ = 313, 315$ , Brパターン。

#### 【0273】

B. [1-(1-クロロイソキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-  
-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

0℃の10:1 THF:DMF 6ml中の(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-  
カルバミン酸ベンジルエステル(0.15g, 0.64ミリモル)の溶液に60%NaH  
分散液(0.03g, 0.71ミリモル)、次いで1-フェノキシ-6-ブロモメチル-イ  
ソキノリン(0.2g, 0.64ミリモル)を添加する。16時間後、溶液を飽和NH<sub>4</sub>C  
l 110mlで処理する。溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈する。有機層をH<sub>2</sub>Oと飽和NaClで洗  
浄する。得られた生成物をNH<sub>4</sub>OAc 5g中で懸濁し、120℃まで加熱する。36時  
間後、溶液を周囲温度まで冷却する。溶液をH<sub>2</sub>OとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈する。有機層をH<sub>2</sub>  
Oと飽和NaClで洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存  
物を5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロ  
マトグラフィーで精製し、白色固体として生成物(0.043g, 0.11ミリモル)を得  
る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.41(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.42(m, 3H), 7.  
32(m, 4H), 7.22(m, 5H), 5.40(bs, 1H), 5.14(s, 2H), 4.64(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.  
24(m, 2H), 2.66(m, 1H), 1.92(m, 1H)。FAB MS,  $[M+H]^+ = 391$ 。

#### 【0274】

C. トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(1-  
アミノイソキノリン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル  
]-アミド

MeOH 4ml中の[1-(1-クロロイソキノリン-6-イルメチル)-2-オキソ  
ピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル(0.043g, 0.11  
ミリモル)の溶液に10重量%Pd/C(0.02g)を添加する。反応混合物上部の雰  
囲気を水素で置換する。16時間後、溶液をセライトを通して濾過し、セライトをMeO  
Hで洗浄する。収集した溶液を濃縮する。得られた残存物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH(2:  
1)3mlに溶解する。溶液にEt<sub>3</sub>N(0.01g, 0.11ミリモル)および6-クロロ  
ベンゾ[b]チオフェンスルホンクロリド(0.03g, 0.11ミリモル)を添加す  
る。4時間後、溶液を濃縮する。残存物を10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)~  
80%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製  
する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.95(bs, 3H), 8.71(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.24(s, 1H),  
8.04(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.52(m, 2H), 7.12(d, 1H), 4.52(AB, 2H),  
4.28(m, 1H), 3.17(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.67(m, 1H)。FAB MS,  $[M+H]^+ = 487, 489$ , C  
lパターン。

#### 【0275】

##### 実施例40

トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[2-オキソ  
1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-3  
-(S)-イル]-アミド

A. [1-(1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-2-  
オキソピロリジン-3-(S)-イル)カルバミン酸t-ブチルエステル

AcOH:MeOH(1:1)50ml中の[1-(1-クロロイソキノリン-7-イル  
メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル(  
0.48g, 1.28ミリモル)の溶液に5重量%PtO<sub>2</sub>/C(0.1g)を添加する。反  
応混合物上部の雰囲気の水素で置換する。16時間後、溶液をセライトを通して濾過し、  
セライトをMeOHで洗浄する。有機溶液を濃縮し、白色泡状物として生成物を得る。

MS,  $[M+H]^+ = 346$ 。

## 【0276】

B. 7- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50ml中の [1- (1- (1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3 (S)-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.54g, 1.58ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (0.66ml, 4.73ミリモル) およびベンジルククロホルメート (0.39ml, 1.89ミリモル) を添加する。溶液を16時間攪拌する。その後、溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈する。有機溶液を $\text{H}_2\text{O}$ と飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄する。残存物を20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製する。

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.35(m, 5H), 7.08(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.95(s, 1H), 5.14(s, 2H), 5.10(m, 1H), 4.58(s, 2H), 4.38(m, 2H), 4.16(m, 1H), 3.68(m, 2H), 3.18(dd, 2H), 2.78(m, 2H), 2.59(m, 1H), 1.81(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=480$ 。

## 【0277】

C. 7- [3- (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8ml中の7- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (0.347g, 0.72ミリモル) の溶液にTFA 2mlを添加する。4時間後、溶液を濃縮する。残存物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.30ml, 2.17ミリモル) および6-クロロベンゾ [b] チオフェンスルホニルクロリド (0.23g, 0.87ミリモル) を添加する。16時間後、溶液を濃縮する。残存物を10%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製する。白色固体として生成物 (0.25g, 0.51ミリモル) を得る。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.91(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.42(d, 1H), 7.34(m, 5H), 7.08(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.88(s, 1H), 5.10(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.34(s, 2H), 3.88(m, 1H), 3.68(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.77(m, 2H), 2.59(m, 1H), 2.08(m, 1H)。

## 【0278】

30

D. トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1- (1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-3- (S)-イル]-アミド

0℃の30%  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  5mlに7- [3- (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (0.25g, 0.51ミリモル) を添加する。溶液を30分間攪拌する。その後、 $\text{Et}_2\text{O}$  30mlを添加する。得られた固体を濾過して収集する。粗製の固体を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.95(bs, 2H), 8.68(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.51(dd, 1H), 7.16(d, 1H), 7.06(m, 1H), 6.96(s, 1H), 4.27(s, 2H), 4.16(m, 3H), 3.30(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.60(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=476, 478$ , 塩素パターン。

## 【0279】

## 実施例41

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1- (4-クロロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3- (S)-イル]-アミド

A. 1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.53 g, 1.56ミリモル)、水酸化ナトリウム (1.56 g, 38.9ミリモル) および4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (2.38 g, 15.6ミリモル) (Rasmussen, M. J. Het. Chem, 1992, 29, 359に従って製造) の溶液にベンゼンスルホニルクロリド (3ml, 23.5ミリモル) を滴加する。混合物を室温で4時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液と塩水で洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を1%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 2\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題生成物 (3.21 g, 11ミリモル) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.25(d, 1H), 7.92(m, 1H), 7.90(d, 1H), 7.83(dd, 1H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.51(m, 2H), 6.80(dd, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 292, 294$ , Clパターン。

10

### 【0280】

B. 1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

THF (13ml) 中のテトラメチルエチレンジアミン (0.71ml, 4.75ミリモル) および1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (1 g, 3.42ミリモル) の溶液にリチウムジイソプロピルアミド (THF中の1.5M溶液3.2ml, 4.80ミリモル) を添加する。得られた黄色溶液を $-78^\circ\text{C}$ で1時間攪拌し、次にエチルクロロホルメート (0.78ml, 8.16ミリモル) を滴加する。混合物を3.5時間かけてゆっくり室温に戻す。反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液でクエンチングし、次に酢酸エチルで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物として得られた明茶色固体 (1.46 g) をさらに精製することなく次工程に使用する。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.30(d, 1H), 8.12(d, 2H), 8.03(d, 1H), 7.70(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.30(s, 1H), 4.45(q, 2H), 1.46(t, 3H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365, 367$ , Clパターン。

### 【0281】

C. 1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル)-メタノール

$0^\circ\text{C}$ のTHF (27ml) 中の1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (1.46 g, 3.42ミリモル) の溶液に水素化リチウムアルミニウム (THF中の1M溶液3.4ml) を滴加する。 $0^\circ\text{C}$ で1.5時間攪拌し、反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ でクエンチングし、酢酸エチルで希釈する。有機層を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液と塩水で洗浄し、次に $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を1%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 3\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題生成物 (0.78 g, 2.42ミリモル) を得る。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.25(d, 1H), 8.85-8.95(m, 3H), 7.64(m, 1H), 7.51(m, 2H), 6.80(s, 1H), 4.97(d, 2H), 2.85(t, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 322, 324$ , Clパターン。

### 【0282】

D. 1-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン

40

$0^\circ\text{C}$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12ml) 中のトリフェニルホスフィン (1.485 g, 5.66ミリモル) および1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル)-メタノール (0.914 g, 2.83ミリモル) の溶液に四臭化炭素 (0.939 g, 2.83ミリモル) を添加する。得られた黄色溶液を $0^\circ\text{C}$ で1時間攪拌し、次に1時間かけて室温に加温する。反応混合物を濃縮し、次に1%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題生成物 (0.760 g, 1.97ミリモル) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.27(d, 1H), 7.91-8.00(m, 3H), 7.67(m, 1H), 7.51(m, 2H), 6.95(s, 1H), 4.94(s, 2H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385, 387, 389$ , Br, Clパターン。

50

## 【0283】

E. [1-(1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリド-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

0℃のDMF(5ml)中の[2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル(0.404g, 2.02ミリモル)の溶液に水素化ナトリウム(0.081g, 2.02ミリモル, 鉱物油中60%分散液)を添加する。混合物を10分間攪拌し、次に0℃のDMF(10ml)中の1-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジンを(0.74g, 1.92ミリモル)の溶液にカニューレで滴加する。得られた黄色溶液を0℃で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチングし、EtOAcで希釈する。有機層を水および塩水で洗浄し、次にMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。固体生成物(0.94g, 1.86ミリモル)をさらに精製することなく次工程に使用する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.25(d, 1H), 7.98(m, 2H), 7.83(d, 1H), 7.68(m, 1H), 7.50(m, 2H), 6.70(s, 1H), 4.95(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.55(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.45(s, 9H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=505, 507, Clパターン。

## 【0284】

F. 塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オン [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの代わりに[1-(1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリド-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを使用し、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造し、室温まで加温することなく0℃で2時間攪拌する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.50(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.04(m, 2H), 7.82(m, 1H), 7.65(m, 2H), 6.83(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.20(m, 1H), 3.51(m, 2H), 2.41(m, 1H), 2.01(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=405, 407, Clパターン。

## 【0285】

G. 6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

出発物質として6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンクロリドと塩酸3-アミノ-1-(1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オンを使用し、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を1%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.23(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.70-7.78(m, 3H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.40-7.50(m, 3H), 6.51(s, 1H), 5.45(bs, 1H), 4.86(s, 2H), 3.98(m, 1H), 3.41(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.18(m, 1H)。

FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=635, 637, Clパターン。

## 【0286】

H. 6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

MeOH(10ml)中の6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(1-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド(0.14g, 0.22ミリモル)の溶液に、5分間アンモニアガスをバブリングする。溶液を一夜還流し、次に濃縮乾固する。粗生成物を5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフ

ィーで精製し、白色固体として生成物 (0.065 g, 0.13 ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.95(bs, 1H), 8.71(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.91(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.35(d, 1H), 6.40(s, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.23(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.41(m, 1H), 1.78(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=495, 497$ , Cl パターン。

#### 【0287】

##### 実施例 4 2

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

95%エタノール (5ml) 中の 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-クロロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドの溶液に Pd/C (0.01 g) を添加し、 $\text{H}_2$  ガスでチャージする。混合物を 65°C で一夜加熱し、次に室温に冷却し、セライトを通して濾過する。溶媒を除去し、粗生成物を 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  の勾配溶離による RP-HPLC により精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  14.60(bs, 1H), 12.70(bs, 1H), 9.15(s, 1H), 8.71(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 6.88(s, 1H), 4.63(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.10(m, 1H), 1.75(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=461, 463$ , Cl パターン。

#### 【0288】

##### 実施例 4 3

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 5-クロロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン

ピロロ [3,2-b] ピリド-5-オン (J. Med. Chem, 1990, 33, 2087 に記載の操作法に従って製造) (1.33 g, 9.91 ミリモル) およびオキシ塩化リン 20ml を密封高压ステンレス鋼パー容器内で 180°C で 2.5 時間加熱する。冷却後、過剰のオキシ塩化リンを真空下に除去する。残存物をアイスバスで冷却し、氷水でクエンチングする。得られた混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液を添加して中和し、EtOAc (3×) で抽出する。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。粗生成物 (1.07 g, 7.01 ミリモル) をさらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  7.71(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.59(d, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+=152, 154$ , Cl パターン。

#### 【0289】

B. 1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン

実施例 4 1、Part A に記載の通り標題化合物を 5-クロロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジンから製造する。粗生成物を 10% EtOAc/ヘキサン ~ 20% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.23(d, 1H), 7.87(d, 2H), 7.81(d, 1H), 7.62(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.26(d, 1H), 6.81(d, 1H)。

#### 【0290】

C. 1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

実施例 4 1、Part B に記載の通り標題化合物を 1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジンから製造する。粗生成物を 10% EtOAc/ヘキサン ~ 33% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し

10

20

30

40

50

、固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.41(d, 1H), 8.04(d, 2H), 7.66(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.37(d, 1H), 7.21(s, 1H), 4.41(q, 2H), 1.40(t, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 364, 366$ , Clパターン。

#### 【0291】

D. (1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-メタノール

実施例41、Part Cに記載の通り標題化合物を1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルから製造する。粗生成物を20% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.30(d, 1H), 7.81(d, 2H), 7.63(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.25(d, 1H), 6.80(s, 1H), 4.97(s, 2H), 2.99(bs, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 322, 324$ , Clパターン。

#### 【0292】

E. 1-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン

0℃のEt<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) 4ml中の(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-メタノール(0.16g, 0.50ミリモル)の溶液に三臭化リン(0.023ml, 0.25ミリモル)を滴加する。反応容器を暗所に保管し、0℃で1時間、次に室温で2時間攪拌する。混合物を水およびEtOAcで希釈し、層を分離する。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、および飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物(0.16g, 0.41ミリモル)をさらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.33(d, 1H), 7.87(d, 2H), 7.64(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.28(d, 1H), 6.93(s, 1H), 4.96(s, 2H)。

#### 【0293】

F. [1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

7-ブロモメチル-1-クロロ-イソキノリンの代わりに1-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンを使用し、実施例1、Part Hに記載の通り(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。粗生成物を15% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.36(d, 1H), 7.80(d, 2H), 7.64(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.25(s, 1H), 6.58(s, 1H), 5.13(bs, 1H), 4.93(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.66(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

#### 【0294】

G. 塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

出発物質として[1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを使用し、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.51(bs, 2H), 8.42(d, 1H), 8.00(d, 2H), 7.78(m, 1H), 7.64(m, 2H), 7.41(d, 1H), 6.96(s, 1H), 4.90(AB, 2H), 4.16(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.47(m, 1H), 2.10(m, 1H)。

## 【0295】

H. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

出発物質として7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリドと塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オンを使用し、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をさらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.37(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.79(m, 2H), 7.72(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.31(dd, 1H), 7.24(m, 2H), 6.48(s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.85(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.63(m, 1H), 2.10(m, 1H)。

10

## 【0296】

I. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例41、Part Hに記載の通り7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドから標題化合物を製造する。粗生成物を1% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~6% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.73(bs, 1H), 8.35(s, 1H), 7.70(m, 3H), 7.49(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.20(m, 1H), 6.99(d, 1H), 6.75(bs, 1H), 6.48(s, 1H), 4.58(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.35(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.08(m, 1H)。

## 【0297】

J. トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

EtOH溶媒の代わりにMeOH/ベンゼン(1:1)中の触媒量のKOHを使用し、室温で実施例42に記載の通り7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミドから標題化合物を製造する。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)~70%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  12.65(bs, 1H), 8.60(bs, 1H), 8.43(d, 1H), 8.39(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.56(m, 2H), 7.32(dd, 1H), 6.80(s, 1H), 4.66(AB, 2H), 4.17(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.20(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.60(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=451$ 。

## 【0298】

40

## 実施例44

6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(1-フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

A. (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

7-ブロモメチル-1-クロロ-イソキノリンの代わりに臭化プロパルギルを使用し、実施例1、Part Hに記載の通り(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)カルバミン酸t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。粗生成物をEt<sub>2</sub>O/ヘキサンで磨砕し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  5.09(bs, 1H), 4.19(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.45(m, 2H), 2

50

.69(m, 1H), 2.29(t, 1H), 1.91(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

【0299】

B. (1-フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

アセトニトリル3ml中の2-ヨード-3-ヒドロキシーピリジン(0.44g, 2ミリモル)、(2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.6g, 2.5ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)クロリド( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ )(50mg)、ヨウ化銅(25mg)およびトリエチルアミン(3ml)の混合物を密封試験管内で120℃で2時間加熱する。冷却後、反応混合物を水およびEtOAcで希釈し、層を分離する。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、次にMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を25%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~90%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.53(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 6.86(s, 1H), 5.15(bs, 1H), 4.69(AB, 2H), 4.23(m, 1H), 3.38(m, 2H), 2.66(m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

【0300】

C. 塩酸3-(S)-アミノ-1-(フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

出発物質として(1-フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルを使用し、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。褐色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.70(bs, 2H), 8.65(d, 1H), 8.35(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.28(s, 1H), 4.77(s, 2H), 4.10(m, 1H), 3.47(m, 2H), 2.41(m, 1H), 2.09(m, 1H)。

【0301】

D. 6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(1-フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

出発物質として6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンクロリドおよび塩酸3-(S)-アミノ-1-(フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オンを使用し、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を25%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~90%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.49(bs, 1H), 7.92(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.24(m, 1H), 6.85(s, 1H), 4.63(AB, 2H), 4.03(m, 1H), 3.41(m, 2H), 2.63(m, 1H), 2.16(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=462, 464, Clパターン。

【0302】

実施例45

6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(1-フロ[3,2-b]ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

A. 1-フルオロ-3-(2,2-ジメトキシ-エチル-スルファニル)-ベンゼン3-フルオロチオフェノールと3-クロロチオフェノールとを置き換え、実施例9、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をヘキサン~10%EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.21(m, 1H), 7.09(m, 2H), 6.82(m, 2H), 4.51(m, 1H), 3.09(s, 3H), 3.07(s, 3H)。

【0303】

B. 6-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン

1-フルオロ-3-(2,2-ジメトキシエチルスルファニル)-ベンゼンと1-クロロ-3-(2,2-ジメトキシエチルスルファニル)-ベンゼンとを置き換え、実施例9、Part Bに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

EI MS,  $[M]^+ = 152$ 。

#### 【0304】

C. 6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホンクロリド

6-フルオロベンゾ [b] チオフェンとチアナフタレンとを置き換え、実施例8、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.08(s, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.23(dt, 1H)。

#### 【0305】

D. 6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (1-フロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

出発物質として6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホンクロリドおよび塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-フロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-オンを使用し、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を66% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.46(m, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91(m, 1H), 7.77(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.44(s, 1H), 7.29(m, 2H), 6.86(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.14(m, 1H), 3.42(m, 2H), 2.58(m, 1H), 2.09(m, 1H)。FAB MS,  $[M+H]^+ = 446$ 。

#### 【0306】

実施例46

トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. 2-ヨード-3-ニトロピリジン

0℃に冷却した6N HCl 60ml中の2-アミノ-3-ニトロピリジン (8 g, 57.5ミリモル) の溶液に、水40ml中の亜硝酸ナトリウム (6.35 g, 92ミリモル) の溶液を滴加する。混合物を0℃で1.5時間攪拌する。次に水40ml中のヨウ化カリウム (22.9 g, 138ミリモル) の溶液を黄色溶液に滴加する。得られた赤色の混合物を0℃で30分攪拌し、次に60℃で45分間加熱する。冷却後、混合物に3N NaOHを慎重に添加し、塩基性とする。水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×) で抽出し、合わせた有機層を1N HClで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ および水で希釈する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。粗生成物 (2.72 g, 10.9ミリモル) をさらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.65(d, 1H), 8.25(dd, 1H), 7.48(m, 1H)。IS MS,  $[M+H]^+ = 251$ 。

#### 【0307】

B. 3-アミノ-2-ヨードピリジン

濃HCl 10ml中の2-ヨード-3-ニトロピリジン (2.72 g, 10.9ミリモル) の溶液に濃HCl 12ml中の塩化スズ (II) 2水和物 (10.3 g, 45.7ミリモル) の溶液を滴加する。混合物を90℃で15分間加熱する。得られた赤色の混合物を0℃に冷却し、2時間攪拌し、その間沈殿が形成する。固体を濾過し、水に溶解し、1N NaOHを添加して塩基性とする。水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×) で抽出し、合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。粗生成物 (1.5 g, 6.82ミリモル) をさらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.81(m, 1H), 7.07(m, 2H), 4.05(bs, 2H)。IS MS,  $[M+H]^+ = 251$ 。

=221。

【0308】

C. (2-ヨードーピリジン-3-イル)-カルバミン酸エチルエステル

0℃に冷却したピリジン15ml中の3-アミノ-2-ヨードーピリジン(1.4g, 6.36ミリモル)の溶液にエチルクロロホルメート(0.91ml, 9.5ミリモル)を添加する。混合物を0℃で2時間攪拌し、ゆっくり室温に戻す。この時、過剰なピリジンを真空中に除去する。残存物をEtOAcで希釈し、水、1N HCl、および飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。粗生成物を30% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、ベージュ色の固体として標題化合物(1.2g, 4.11ミリモル)を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.51(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.16(bs, 1H), 4.28(q, 2H), 1.38(t, 3H)。

【0309】

D. 2-(3-(S)-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル

アセトニトリル4ml中の(2-ヨードーピリジン-3-イル)-カルバミン酸エチルエステル(0.6g, 2.05ミリモル)、(2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.49g, 2.05ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(72mg)、ヨウ化銅(12mg)およびトリエチルアミン(1.1ml)の混合物を密封試験管内で100℃で18時間加熱する。冷却後、反応混合物をMeOHで希釈し、セライトパッドを通して濾過する。濾液を真空下濃縮する。残存物をEtOAcで希釈し、水(×4)で洗浄する。合わせた水層をEtOAc(×2)で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、次にMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製の間mediateである結合したアセチレンを得る。IS MS, [M+H]<sup>+</sup>=403。粗製のアセチレン中間体をDMF 16mlに溶解し、1,8-ジアザービスクロ[5.4.0]ウンデカー-7エン(DBU)(0.58ml, 4.1ミリモル)で処理する。混合物を60℃で2時間加熱する。冷却後、得られた混合物を水およびEtOAcで希釈し、層を分離する。有機層を水で洗浄し、次にMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を90% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、ベージュ色の固体として標題化合物(0.07g, 0.22ミリモル)を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.51(d, 1H), 8.35(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 6.60(s, 1H), 5.34(bs, 1H), 4.95(AB, 2H), 4.55(q, 2H), 4.30(m, 1H), 3.48(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.50(t, 3H), 1.46(s, 9H)。IS MS, [M+H]<sup>+</sup>=403。

【0310】

E. 塩酸2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル

出発物質として2-(3-(S)-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを使用し、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.70(m, 1H), 8.58(m, 4H), 7.50(m, 1H), 6.91(s, 1H), 4.91(m, 2H), 4.51(q, 2H), 4.01(m, 1H), 3.50(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.43(t, 3H)。

【0311】

F. 2-[3-(S)-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル

出発物質として6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリドと塩酸2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを使用し、実施例1、Part Kに記載の通

10

20

30

40

50

り標題化合物を製造する。粗生成物を60% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.49(d, 1H), 8.30(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.20(dd, 1H), 6.88(bs, 1H), 6.49(s, 1H), 4.81(AB, 2H), 4.49(q, 2H), 4.13(m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.45(t, 3H)。

#### 【0312】

G. トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド

MeOH 3ml中の2-[3-(S)-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-ピロロ [3,2-b] ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル (0.03 g, 0.06ミリモル) の溶液に10N NaOH溶液を4滴添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。粗製の混合物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物 (0.015 g, 0.026ミリモル) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.72(d, 1H), 8.58(bs, 1H), 8.41(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.55(m, 2H), 6.69(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.73(m, 1H)。IS MS, [M+H]<sup>+</sup>=461, 463, Clパターン。

1.6モルのH<sub>2</sub>Oと一緒にした元素分析計算値：C=43.76%, H=3.54%, N=9.28%；実測値：C=43.76%, H=2.98%, N=8.95%。

#### 【0313】

##### 実施例47

トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド

A. 塩酸3-(S)-アミノ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-2-オン  
出発物質として(2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルを使用し、実施例1、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。ベージュ色の固体として標題化合物が得られる。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.75(bs, 3H), 4.15(AB, 2H), 3.90(m, 1H), 3.53(m, 2H), 2.76(t, 1H), 2.59(m, 1H), 2.19(m, 1H)。

#### 【0314】

B. 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

出発物質として6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリドと塩酸3-(S)-アミノ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-2-オンを使用し、実施例1、Part Kに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をベージュ色の泡状物として単離し、さらに精製することなく次工程に使用する。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.90(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 5.53(bs, 1H), 4.11(AB, 2H), 3.91(m, 1H), 3.42(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.27(t, 1H), 2.15(m, 1H)。

#### 【0315】

C. (4-ヨード-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル  
-78℃のTHF 20ml中の(ピリジン-3-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9003に記載の操作法に従って製造)(2.2 g, 11.3ミリモル) の溶液にt-BuLi (ペンタン中の1.7M溶液15.4ml, 26ミリモル) を滴加する。15分後、溶液を3時間かけて-10℃まで加温する。混合物を-78℃まで冷却し、THF 20ml中のヨウ素 (5.7 g, 22.4ミリモル) の溶液をシリンジを介して添加する。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌し、次に加温して室温に戻し、

10

20

30

40

50

飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液でクエンチングする。水層を  $\text{EtOAc}$  ( $\times 2$ ) で抽出する。合わせた有機層を  $1\text{N HCl}$ 、水、希  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および飽和  $\text{NaCl}$  で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を  $5\%\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 20\%\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、茶色固体として標題化合物 ( $1.3\text{g}$ ,  $4.06\text{ミリモル}$ ) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$  9.17(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.70(d, 1H), 6.69(bs, 1H), 1.58(s, 9H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 320$ 。

#### 【0316】

D. 2-[3-(S)-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

10

DMF 8ml中の(4-ヨード-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル ( $0.85\text{g}$ ,  $2.65\text{ミリモル}$ )、6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-アミド ( $0.98\text{g}$ ,  $2.65\text{ミリモル}$ )、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  ( $95\text{mg}$ )、ヨウ化銅 ( $18\text{mg}$ ) およびトリエチルアミン ( $1.45\text{ml}$ ) の混合物を  $100^\circ\text{C}$  で  $1.5$  時間加熱する。反応混合物を  $50^\circ\text{C}$  まで冷却し、DBUを添加する。得られた混合物を  $50^\circ\text{C}$  で  $1.5$  時間加熱する。冷却後、粗製の混合物を  $\text{EtOAc}$  で希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、水、飽和  $\text{NaCl}$  で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を  $1\%\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 4\%\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色固体として標題化合物 ( $0.73\text{g}$ ,  $1.3\text{ミリモル}$ ) を得る。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$  9.28(s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.88(m, 2H), 7.68(d, 1H), 7.46(m, 3H), 6.31(s, 1H), 4.93(AB, 2H), 4.00(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.60(s, 9H)。IS MS,  $[\text{M}]^+ = 561, 563$ , Clパターン。

#### 【0317】

E. トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例 27、Part Cに記載の通り 2-[3-(S)-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルから標題化合物を製造する。粗生成物を  $10\%\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  ( $0.1\%\text{TFA}$ )  $\sim 80\%\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  ( $0.1\%\text{TFA}$ ) の勾配溶離による RP-HPLCにより精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$  13.07(bs, 1H), 9.07(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.27(d, 1H), 8.03(m, 3H), 7.52(dd, 1H), 6.79(s, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.27(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.77(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461, 463$ , Clパターン。 $0.7\text{モル}$ の  $\text{H}_2\text{O}$  と一緒にした元素分析計算値: C=44.94%, H=3.33%, N=9.53%; 実測値: C=44.92%, H=2.91%, N=8.91%。

#### 【0318】

40

#### 実施例 48

ジトリフルオロ酢酸チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホニルクロリド

チアナフタレンの代わりにチエノ [3,2-b] ピリジン (J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 785に記載の操作法に従って製造) を使用し、実施例 8、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物をさらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$  8.93(dd, 1H), 8.39(s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.59(m, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 233, 235$ , Clパターン。

50

## 【0319】

B. チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

出発物質としてチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホニルクロリドと塩酸 3-(S)-アミノ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-2-オンを使用し、実施例 1、Part

K に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を白色固体として単離し、さらに精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.81(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.13(s, 1H), 7.41(m, 1H), 6.05(bs, 1H), 4.10(AB, 2H), 3.98(m, 1H), 3.48(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.27(t, 1H), 2.17(m, 1H)。

10

## 【0320】

C. ジトリフルオロ酢酸チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

実施例 47、Part D に記載の通りチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-アミドから標題化合物を製造する。粗混合物を EtOAc で希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、水および飽和  $\text{NaCl}$  で洗浄する。水層を真空下濃縮し、残存物を得る。塩の混合物を MeOH と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で処理し、濾過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  で洗浄し、黄色の濾液を濃縮する。粗生成物を 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) の勾配溶離による RP-HPLC により精製し、適切な生成物画分を凍結乾燥し、ベージュ色の固体として標題化合物を得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  13.00(bs, 1H), 9.06(s, 1H), 8.88(d, 1H), 8.77(m, 1H), 8.60(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.52(m, 1H), 6.80(s, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.35(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.22(m, 1H), 1.78(m, 1H)。IS MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$ 。

1.9 モルの  $\text{H}_2\text{O}$  と一緒にした元素分析計算値：C=40.05%，H=3.33%，N=10.15%；実測値：C=40.06%，H=2.82%，N=9.87%。

## 【0321】

実施例 49

30

トリフルオロ酢酸ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-オキソ-1-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル-ピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

A. 1-(チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

MeOH 20ml 中の実施例 33、Part F に記載の通り製造した 1-(4-クロロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.46 g, 1.2 ミリモル) の溶液に 10 重量% Pd/C (0.1 g) および KOH (0.13 g, 2.4 ミリモル) を添加する。反応混合物上部の雰囲気の水素で置換し、溶液を 50℃ に加熱する。16 時間後、溶液をセライトで濾過し、セライトを MeOH で洗浄する。粗製の物質を 30% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 40% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体 (0.2 g, 0.7 ミリモル) として生成物を得る。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.00(s, 1H), 8.44(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.12(bs, 1H), 4.72(AB, 2H), 4.18(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.62(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.42(s, 9H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$ 。

## 【0322】

B. トリフルオロ酢酸ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-オキソ-1-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル-ピロリジン-3-(S)-イル)-アミド

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4ml 中の 1-(チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.1 g, 0.35

50

ミリモル)の溶液にEt<sub>3</sub>N(0.08g, 0.78ミリモル)およびベンゾ[b]チオフェンスルホニルクロリド(0.08g, 0.35ミリモル)を添加する。6時間後、溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>および飽和NaClで洗浄する。残存物を10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)~80%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.25(bs, 1H), 8.63(d, 1H), 8.50(m, 1H), 8.39(m, 1H), 7.99(m, 4H), 7.61(s, 1H), 7.46(m, 2H), 4.70(s, 2H), 4.14(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.62(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=444。

### 【0323】

10

#### 実施例50

トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

A. 塩酸[3-(S)-アミノ-2-オキソ-シクロペンチル]-酢酸ベンジルエステル0℃のTHF(30ml)中の[2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.6g, 3ミリモル)の溶液に水素化ナトリウム(0.13g, 3.3ミリモル, 60重量%)を添加する。混合物を30分間攪拌し、次にベンジル2-ブロモアセテート(0.76g, 3.3ミリモル)を添加する。得られた溶液を室温まで加温し、1.5時間攪拌する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチングし、次に塩化メチレンで希釈する。有機層を分離し、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(0~3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製し、単離した物質を酢酸エチル中にHClガスで処理し(実施例1、Part Iに記載の通り)、淡黄色固体として標題化合物(0.55g, 1.9ミリモル)を得る。

20

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 7.32(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.15(d, 2H), 4.08(m, 1H), 3.54(m, 2H), 2.54(m, 1H), 2.03(m, 1H)。EI MS, [M]<sup>+</sup>=248。

### 【0324】

B. 3-(S)-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]酢酸

30

CH<sub>3</sub>CN(20ml)中に塩酸[3-(S)-アミノ-2-オキソ-シクロペンチル]-酢酸ベンジルエステル(0.34g, 1.2ミリモル)を懸濁する。この混合物にトリエチルアミン(0.36g, 3.6ミリモル)次いで7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリド(0.31g, 1.2ミリモル)を添加する。混合物を一夜室温で攪拌し、水性の後処理に付し、次に濃縮乾固する。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィー(0~5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製する。その後の1.5時間25psiで5%Pd/Cを用いたMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の水素化分解により白色固体として標題化合物(0.40g, 1ミリモル)が得られた。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.33(s, 1H), 7.80(m, 3H), 7.23(m, 2H), 5.90(br, 1H), 3.95(m, 6H), 3.38(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.07(m, 1H)。イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=379。

40

### 【0325】

C. N-(3-アミノピリジン-4-イル)-2-[3-(S)-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]アセトアミド-10℃のTHF(15ml)中の[3-(S)-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]酢酸(0.5g, 1.3ミリモル)の溶液にトリエチルアミン(0.13g, 1.3ミリモル)およびイソブチルクロロホルメート(0.18g, 1.3ミリモル)を添加する。混合物を20分間攪拌し、次にDMF(5ml)中の3,4-ジアミノピリジン(0.16g, 1.5ミリモル)の溶液で処理する。得られた混合物を室温に加温し、3時間攪拌する。反応混合物を真空下濃縮し、次に塩化

50

メチレンで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮する。残存物をフラッシュクロマトグラフィー（5～8%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）で精製し、固体として標題化合物（0.27 g, 0.58ミリモル）を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.88(br, 1H), 8.30(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.70(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.12(s, 1H), 5.28(s, 2H), 4.07(m, 4H), 3.88(m, 3H), 3.34(m, 2H), 2.22(m, 1H), 1.90(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=470$ 。

#### 【0326】

D. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イルメチル-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミド

10

酢酸（15 ml）中の N-(3-アミノピリジン-4-イル)-2-[3-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル] アセトアミド（0.22 g, 0.47ミリモル）を  $110^\circ\text{C}$  で一夜加熱する。得られた溶液を濃縮乾固する。残存物を30分間水中の10～100%  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$  TFAの勾配溶離による HPLC により精製する。純粋な生成物を含む画分を凍結乾燥し、白色の固体（0.24 g, 0.42ミリモル）として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  9.30(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.70(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.14(s, 1H), 4.92(m, 2H), 4.46(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.38(m, 2H), 2.20(m, 1H), 2.03(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=452$ 。

20

#### 【0327】

##### 実施例 51

トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノ-3H-ベンゾイミダゾール-5-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド A. 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(3,4-ジアミノベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

窒素雰囲気下  $\text{MeOH}$ （40 ml）および  $\text{CHCl}_3$ （3 ml）中の 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミド（0.22 g, 0.5ミリモル）（実施例 25, Part F に記載の通りに製造）の溶液に 10%  $\text{Pd}/\text{C}$ （0.08 g）を添加する。5時間 47 p.s.i の水素下、パー装置上、室温で不均質な混合物を水素化する。触媒を濾過し、t l c でチェックした濾液が出発物質のないことを示す。濾液を真空中濃縮し、さらに精製することなく次工程に使用する。

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.41(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.02(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.79(dd, 1H), 4.30(s, 2H), 4.13(t, 1H), 3.95(s, 3H), 3.13(m, 2H), 2.14(m, 1H), 1.70(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=441$ 。

#### 【0328】

B. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(2-アミノ-3H-ベンゾイミダゾール-5-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド

40

窒素下  $\text{MeOH}$ （8 ml）中の 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(3,4-ジアミノベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミド（0.205 g, 0.47ミリモル）の溶液にトリエチルアミン（0.063 ml, 0.45ミリモル）を添加する。 $0^\circ\text{C}$  の反応混合物に臭化シアン（3 M 溶液 0.19 ml, 0.56ミリモル）を滴加する。 $0^\circ\text{C}$  で5分間攪拌した後、反応混合物を室温に戻し、一夜攪拌する。次に透明な溶液を真空中濃縮し、粗製の残存物を 9%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 50\%$   $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、56%の収率で生成物を得る。生成物をアセトニトリル/TFA-水中で凍結乾燥しオフホワイトの固体として標題

50

化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.40(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.15(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.92(dd, 1H), 4.41(AB, 2H), 4.15(t, 1H), 3.91(s, 3H), 3.10(m, 2H), 2.10(m, 1H), 1.64(m, 1H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=466$ 。

### 【0329】

#### 実施例52

塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

A. 7-メチル-1-フェノキシイソキノリン

10

出発物質として1-クロロ-7-メチルイソキノリンを使用し、実施例1、Part Lに記載の通り標題化合物を製造する。粗製の物質を20% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.22(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.68-7.60(m, 1H), 7.60-7.52(m, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.30-7.20(m, 4H), 2.57(s, 3H)。

### 【0330】

B. 7-ブロモメチル-1-フェノキシイソキノリン

出発物質として7-メチル-1-フェノキシイソキノリンを使用し、実施例1、Part Fに記載の通り標題化合物を製造する。粗製の生成物を10% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、透明油状物として標題生成物を得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.40(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.80-7.65(m, 2H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.30-7.20(m, 4H), 4.65(s, 2H)。

### 【0331】

C. [1-(1-フェノキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

出発物質として7-ブロモメチル-1-フェノキシイソキノリンおよび[2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルを使用し、実施例1、Part Hに記載の通り標題化合物を製造する。粗製の生成物を70% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、透明油状物として標題生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.25(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.38-7.20(m, 9H), 5.40(bs, 1H), 5.15(s, 2H), 4.75(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.67(m, 1H), 1.90(m, 1H)。

30

### 【0332】

D. [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

出発物質として[1-(1-フェノキシイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルを使用し、実施例1、Part Mに記載の通り標題化合物を製造する。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、3N NaOHおよび塩水で洗浄する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上に乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。粗製の生成物を10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、泡状の黄色固体として標題生成物を得る。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.95-7.87(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.40-7.30(m, 5H), 7.00(d, 1H), 5.75-5.55(m, 3H), 5.20-5.15(m, 4H), 4.3-4.1(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.27(m, 1H)。

### 【0333】

E. 塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

エタノール中の[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル(0.33g, 0.84ミリモル)の溶液に10% Pd/C(0.089g)を添加する。3時間45p.s.iの水素下、パ

50

一装置上、室温で不均質な混合物を水素化する。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を真空下濃縮し、泡状の固体として生成物（0.2 g, 0.78ミリモル）を得る。生成物をジエチルエーテルに溶解し、0℃に冷却する。溶液に塩化水素ガスをバブリングし、塩酸塩として生成物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.95-8.50(b, 2H), 8.05(s, 1H), 7.75-7.70(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.30-7.10(b, 2H), 6.93(d, 1H), 4.57(AB, 2H), 3.40(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.02(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=257$ 。

#### 【0334】

F. トリフルオロ酢酸 7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド 10  
出発物質として塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オンおよび7-メトキシナフタレン-2-スルホンクロリドを使用し、実施例1、Part Kに記載の通り別の経路で標題化合物を製造する。

#### 【0335】

##### 実施例53

6-クロロチエノ [2,3-b] ピリジン-2-スルホンクロリド

A. 2-ブロモ-6-クロロチエノ [2,3-b] ピリジン

J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, 1531に記載の通りの操作方法に従い2-ブロモ-5-アセチルチオフェンから標題化合物を製造する。粗生成物を2% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体を得る。 20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.89(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.27(d, 1H)。

#### 【0336】

B. 6-クロロチエノ [2,3-b] ピリジン-2-スルホンクロリド

チアナフタレンの代わりに2-ブロモ-6-クロロチエノ [2,3-b] ピリジンを使用し、実施例1、Part Dに記載の通り標題化合物を製造する。白色固体として粗生成物を得て、次工程に使用するのに十分な純度を有している。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.22(d, 1H), 8.09(s, 1H), 7.52(d, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+=267$ , 269, Clパターン。

#### 【0337】

##### 実施例54

6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホンクロリド

3-クロロチオフェノールの代わりに3-フルオロチオフェノールを用いて実施例9、Parts A-Cに記載の通り標題化合物を製造する。 30

#### 【0338】

##### 実施例55

6-クロロチエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホンクロリド

チアナフタレンの代わりに6-クロロチエノ [3,2-b] ピリジン (J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 785に記載の操作法に従って製造) を用いて実施例48、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を更に精製することなく次工程に用いる。

#### 【0339】

上記した操作法にしたがって製造される他の化合物は以下の式に包含される化合物である。

#### 【0340】

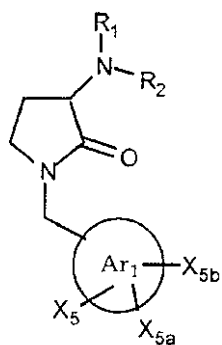
#### 【化103】

10

20

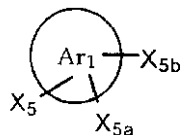
30

40



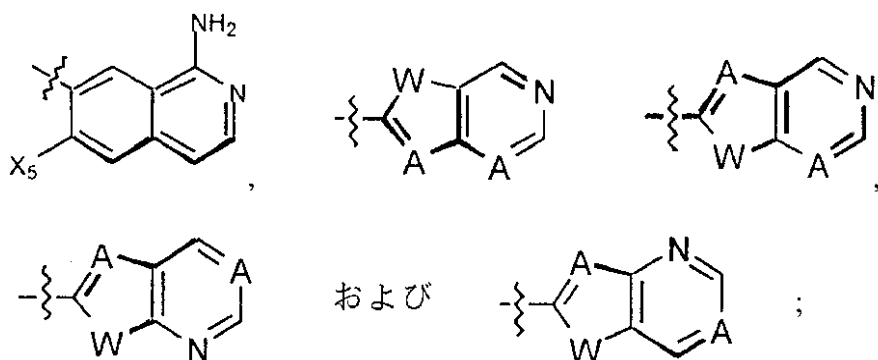
式中

【化 1 0 4】



は下記式：

【化 1 0 5】



よりなる式の群から選択され、

ここで  $R_1$ 、 $X_5$ 、 $W$  および  $A$  は前述の通り定義され、そして、 $R_2$  は下記式：

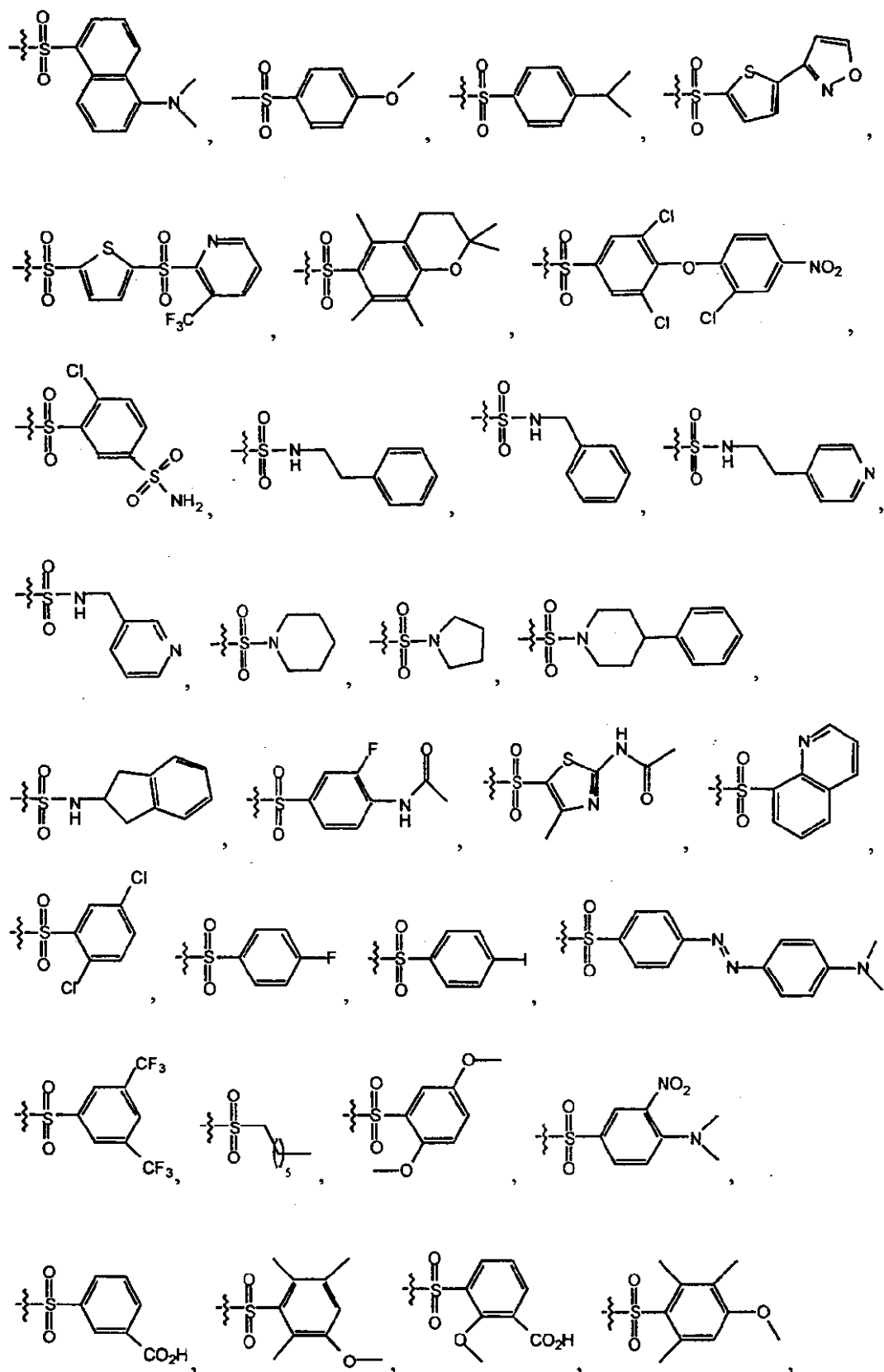
【0 3 4 1】

【化 1 0 6】

10

20

30



10

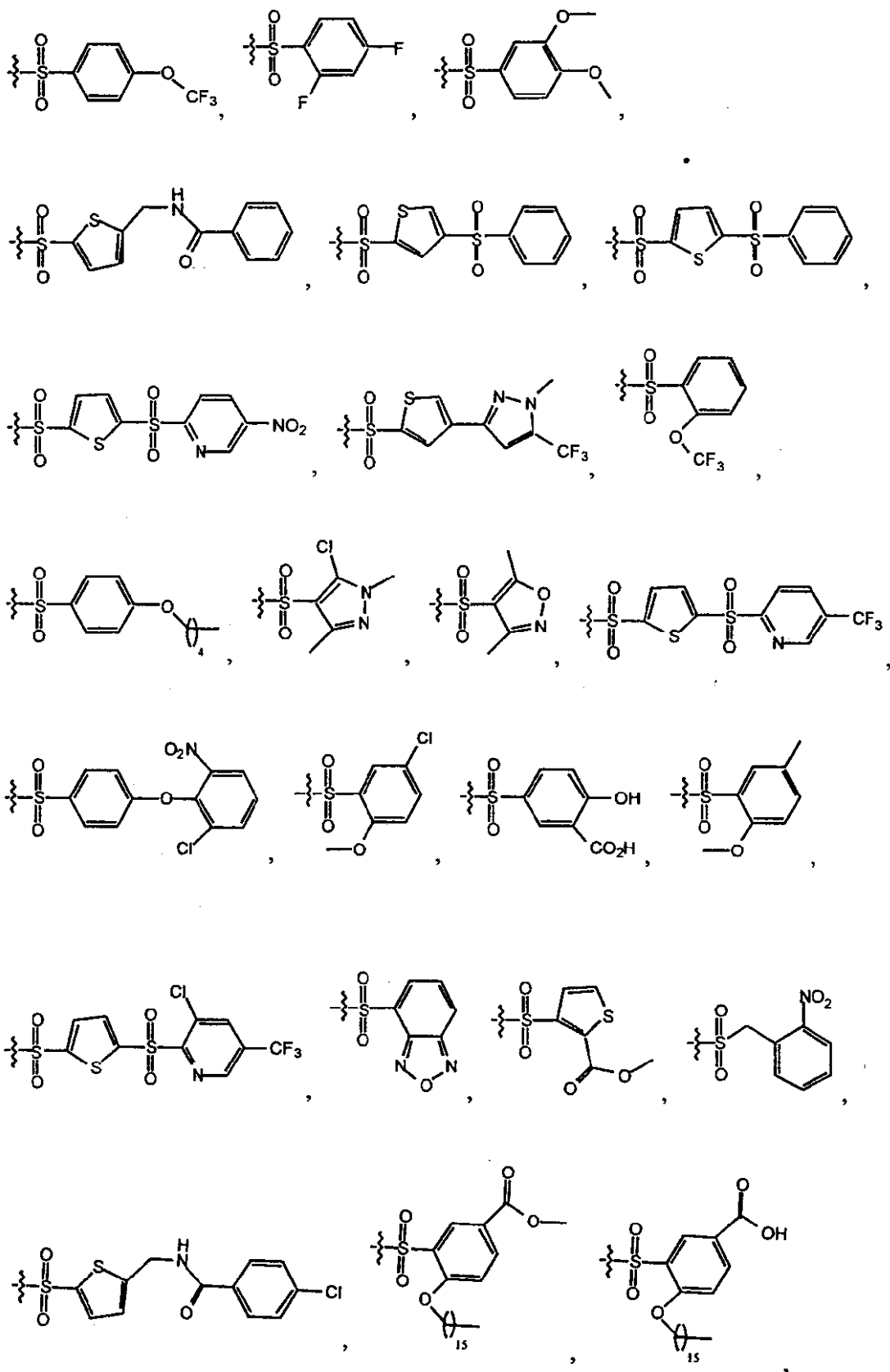
20

30

40

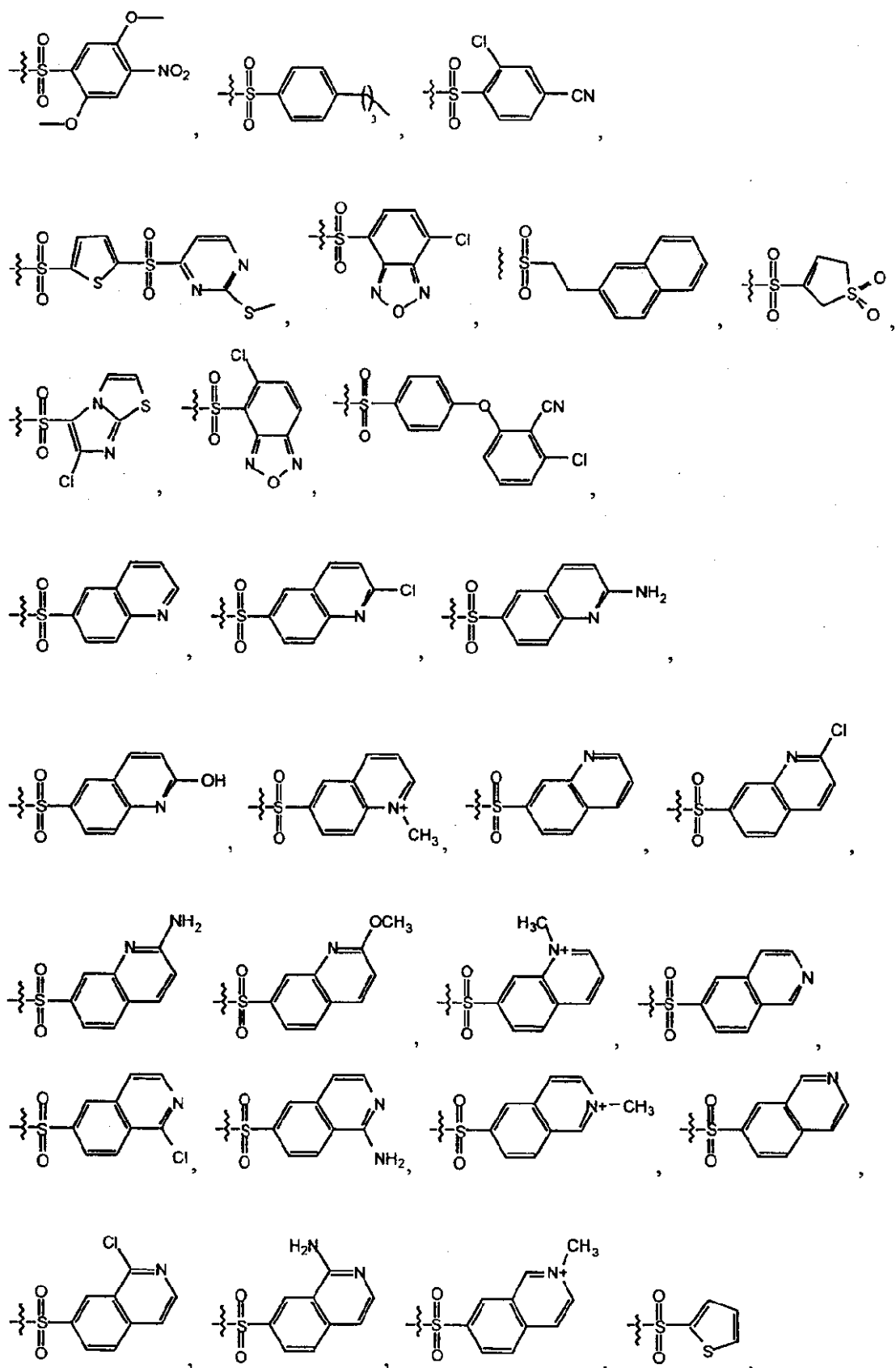
【 0 3 4 2 】

【 化 1 0 7 】



【 0 3 4 3 】

【 化 1 0 8 】



10

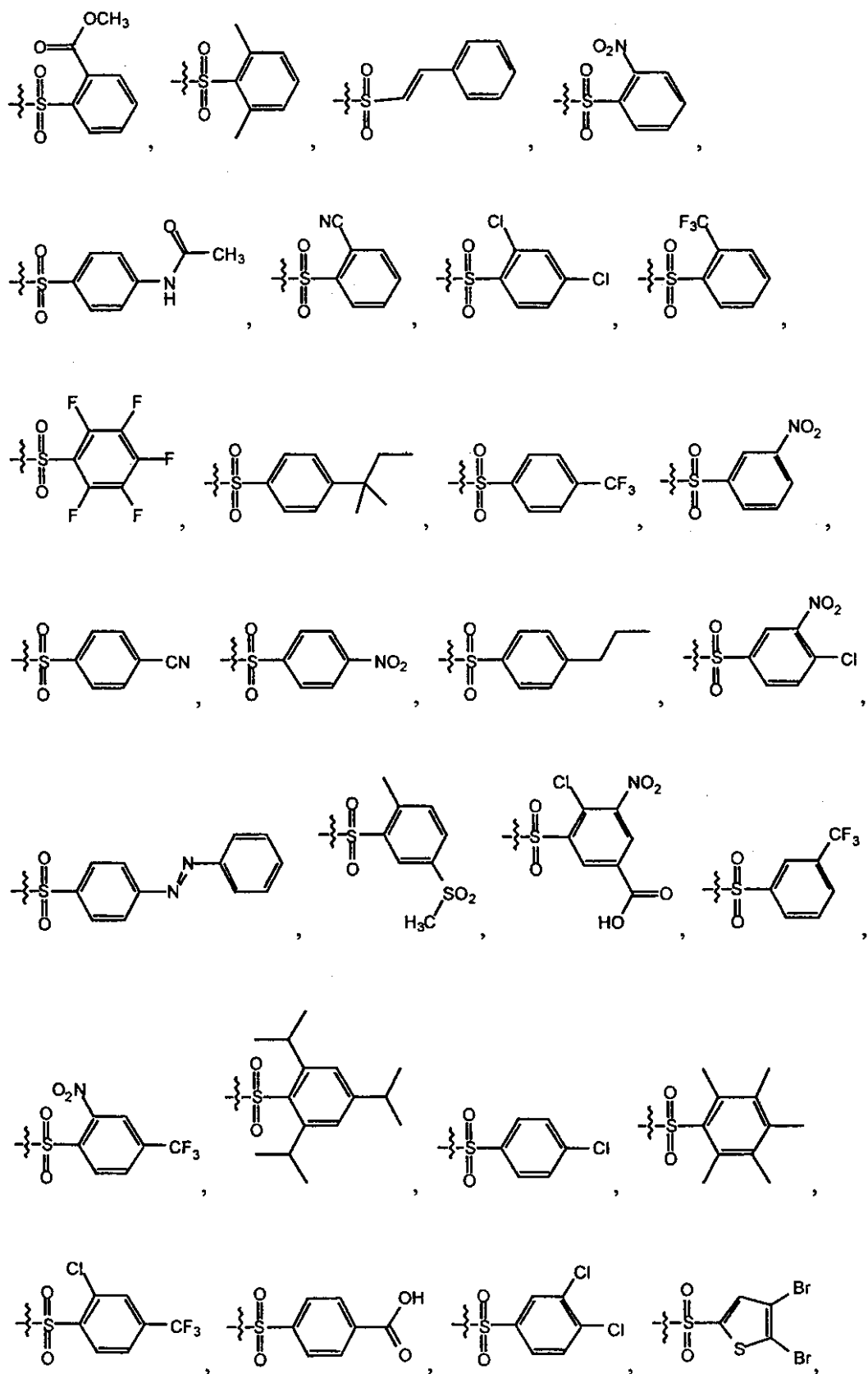
20

30

40

【 0 3 4 4 】

【 化 1 0 9 】



10

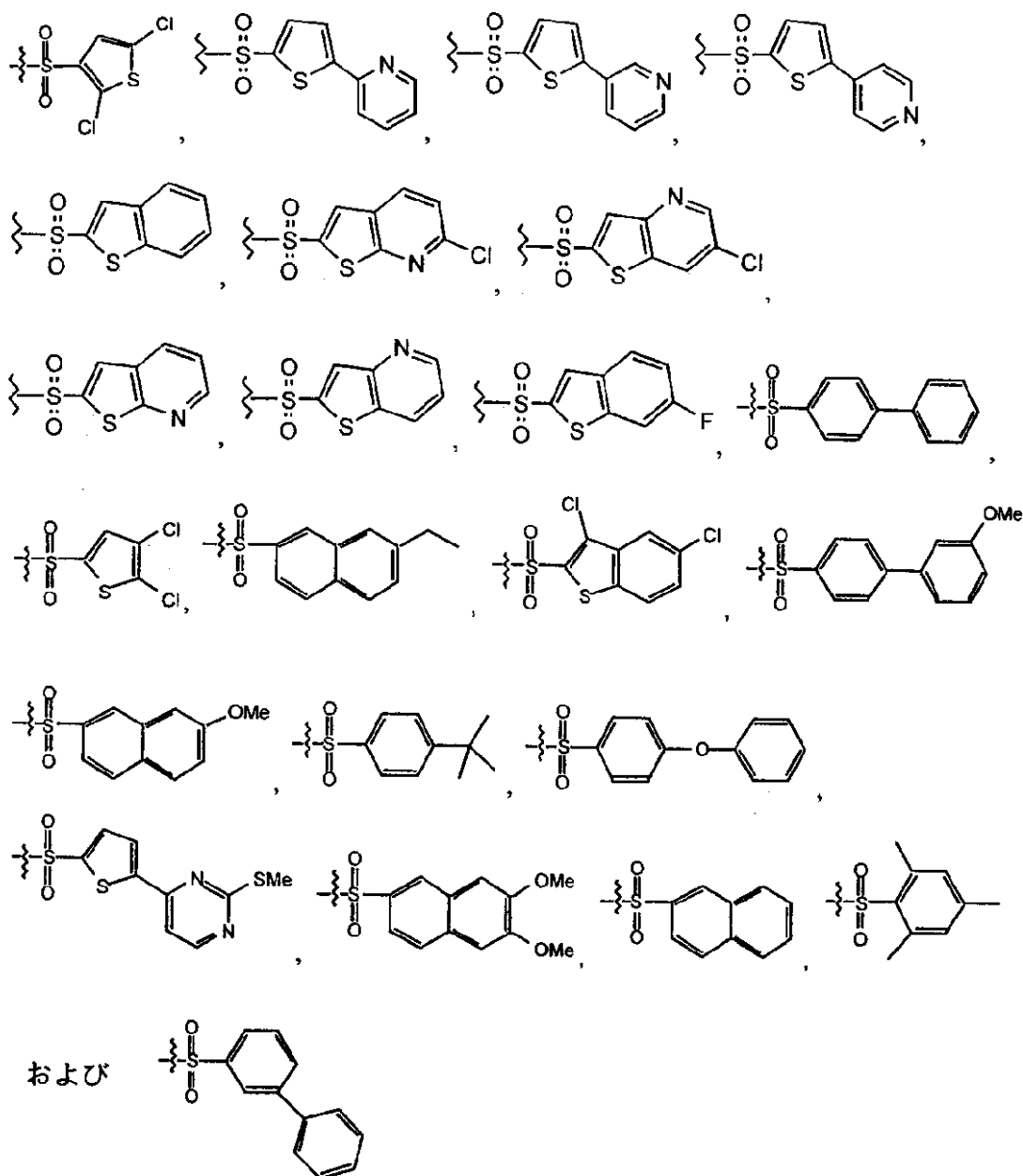
20

30

40

【 0 3 4 5 】

【 化 1 1 0 】



よりなる式の群から選択される。

#### 【0346】

##### 実施例56

チエノ〔3,2-b〕ピリジン-2-スルホン酸〔1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル〕-アミド

A. チエノ〔3,2-b〕ピリジン-2-スルホン酸〔1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル〕-アミド

CH<sub>3</sub>CN (2.5 ml) に懸濁した塩酸 3-(S)-アミノ-1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オン (0.15 g, 0.48 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.23 ml, 1.6 mmol) 次いでチエノ〔3,2-b〕ピリジン-2-スルホンクロリド (0.14 g, 0.55 mmol) を添加する。混合物を一夜攪拌し、次に濃縮する。残存物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で稀釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗浄する。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固する。粗生成物を 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し明黄色の固体として標題化合物 (0.076 g, 0.16 mmol) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.85(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.15(s, 2H), 7.

85(d, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.45(dd, 1H), 5.60(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.00(m, 1H), 3.31(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.20(m, 1H)。EI MS,  $[M]^+ = 472$ 。

#### 【0347】

B. チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド  
チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド (1.36 g, 2.88ミリモル) およびフェノール (2.22 g, 23.6ミリモル) を5分間70℃で攪拌しながら共に熔融する。酢酸アンモニウム (2.71 g, 28.8ミリモル) を添加し、反応混合物を90℃に加熱し、一夜攪拌する。更に酢酸アンモニウム (0.50 g, 5.31ミリモル) を添加し、反応混合物を更に20時間加熱する。反応混合物を冷却し、残存物を10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 100% CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

10

分析用Chiralpak AS RP-HPLCにより測定したエナンチオマー純度は90.5% eeであった。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.90(bs, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.88(d, 1H), 8.79(dd, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.23(d, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.38(m, 1H), 3.21(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.81(m, 1H)。イオンズプレー,  $[M+H]^+ = 454$ 。

#### 【0348】

20

#### 実施例57

チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

A. チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホンクロリド

n-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6 M溶液6.0ml, 9.6ミリモル) を-78℃のTHF (30ml) 中のチエノ [2, 3-b] ピリジン (1.18 g, 8.7ミリモル) (J. Org. Chem. 1969, 34(2), 347) の溶液に添加する。40分後、溶液をカニューレを用いてEt<sub>2</sub>O (30ml) 中のSO<sub>2</sub> (約6ml) の予備冷却 (-78℃) 溶液に添加する。添加後、溶液を30分間攪拌し、次に周囲温度に戻す。2時間後、溶液を濃縮して茶色の固体とする。残存物をヘキサン (30ml) 中に懸濁し、SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6ml, 7.5ミリモル) を室温で滴加する。1時間攪拌した後、溶液を濃縮し、次いで塩化メチレンおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で希釈する。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物を20% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、標題生成物を白色固体として得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.81(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 7.50(dd, 1H)。EI MS,  $[M]^+ = 233, 235$ , Clパターン。

#### 【0349】

B. チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホンクロリドおよび塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オンを出発物質として実施例56、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体として標題化合物を得る。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.72(dd, 1H), 8.31(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.13(d, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 5.89(d, 1H), 4.70(AB, 2H), 4.05(m, 1H), 3.31(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.13(m, 1H)。イオンズプレー,  $[M+H]^+ = 473, 475$ , Clパターン。

#### 【0350】

C. チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン

50

ー7-イルメチル)ー2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]ーアミド  
 チェノ[2,3-b]ピリジン-2-スルホン酸[1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)ー2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]ーアミドを出発物質として実施例56、Part Bに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)~100%CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.90(bs, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.80(d, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.27(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.35(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.21(m, 1H), 1.80(m, 1H)。イオンズプレー, [M+H]<sup>+</sup>=454。

10

### 【0351】

#### 実施例58

4-ピリジン-3-イル-チオフエン-2-スルホン酸[1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)ー2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]ーアミド

A. 4-ピリジン-3-イル-チオフエン-2-スルホニルクロリド

チェノ[2,3-b]ピリジンの代わりに2-ブロモ-4-ピリジン-3-イル-チオフエン(J. Het. Chem. 1995, 32, 435)を用い、-78℃ではなく-100℃で反応を行なうことにより実施例57、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を10%EtOAc/ヘキサン~20%EtOAc/ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の固体を得る。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.87(dd, 1H), 8.65(dd, 1H), 8.3(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.90(m, 1H), 7.42(m, 1H)。EI MS, [M]<sup>+</sup>=259, 261, Clパターン。

### 【0352】

B. 4-ピリジン-3-イル-チオフエン-2-スルホン酸[1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)ー2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]ーアミド

4-ピリジン-3-イル-チオフエン-2-スルホニルクロリドおよび塩酸3-(S)-アミノ-1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-ピロリジン-2-オンを出発物質として実施例56、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~4%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物を得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.88(d, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.31(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.88(m, 1H), 7.82(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.38(m, 1H), 5.45(d, 1H), 4.63(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.6(s, 9H)。イオンズプレー, [M+H]<sup>+</sup>=499, 501。

### 【0353】

C. 4-ピリジン-3-イル-チオフエン-2-スルホン酸[1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)ー2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]ーアミド

出発物質として4-ピリジン-3-イル-チオフエン-スルホン酸[1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)ー2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]ーアミドを用いて実施例56、Part Bに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)~100%CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.98(bs, 1H), 9.00(bs, 2H), 8.48-8.57(m, 2H), 8.39(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15-8.21(m, 2H), 7.92(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.48(m, 1H), 7.21(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.39(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.73(m, 1H)。イオンズプレー, [M+H]<sup>+</sup>=480。

### 【0354】

#### 実施例59

5'-クロロ-[2,2']ピチオフエニル-5-スルホン酸[2-オキソ-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-(S)-イル]ーア

50

ミド

A. 4-アミノ-3-ヨード-ピリジン

水 (77 ml) 中のヨウ化カリウム (19.48 g, 117.4 ミリモル) およびヨウ素 (18.37 g, 72.3 ミリモル) の溶液を水 (35 ml) 中の4-アミノピリジン (9.21 g, 97.8 ミリモル) および炭酸ナトリウム (6.12 g, 57.7 ミリモル) の還流溶液に添加漏斗を用いて滴加する。添加終了後混合物を2時間還流下に攪拌し、次に室温で冷却し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液 (×3) および塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮し、標題化合物 (8.37 g, 38.0 ミリモル) および痕跡量のジヨード化合物を黄色／オレンジ色の固体として得る。この物質を更に精製することなく次工程に使用する。

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.70(s, 1H), 8.10(d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.60(bs, 2H)。

【0355】

B. (3-ヨード-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル

ジ-t-ブチルジカーボネート (20.7 g, 94.8 ミリモル) を THF (86 ml) 中の4-アミノ-3-ヨード-ピリジン (19.0 g, 86.4 ミリモル) の溶液に添加する。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、濃縮乾固する。残存物を酢酸エチルで稀釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液および塩水で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固させる。残存物を1% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、標題生成物および少量のBOC-保護ジヨード化合物を得る。エーテル／ヘキサンで混合物を磨砕し、望ましくない化合物を除去することにより溶液として標題生成物を得る。固体を濾過し、濾液を濃縮し、標題生成物 (18.95 g, 59.2 ミリモル) を得る。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.75(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.1(d, 1H), 7.0(bs, 1H), 1.55(s, 9H)。

【0356】

C. (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

水素化ナトリウム (1.11 g, 27.7 ミリモル, 鉱物油中60%分散液) を0℃のTHF / DMF (88 ml, 3 / 1 v / v) 中の[2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (6.20 g, 26.4 ミリモル) の溶液に添加する。混合物を5分間攪拌し、プロパルギルブロミド (4.4 ml, 49.4 ミリモル) を滴加する。得られた溶液を1時間攪拌し、次に室温に戻し、2時間攪拌する。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチングし、次に酢酸エチルで稀釈し、水 (×4) および塩水で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固する。残存物を5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物 (7.20 g, 26.4 ミリモル) を得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.35(m, 5H), 5.30(bs, 1H), 5.12(s, 2H), 4.21(m, 1H), 4.13(s, 2H), 3.43(m, 2H), 2.73(m, H), 2.25(s, 1H), 1.95(m, 1H)。

【0357】

D. 2-[3-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル]-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

40

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.49 g, 0.70 ミリモル)、CuI (0.08 g, 0.42 ミリモル) 次いでトリエチルアミン (7.8 ml, 56.0 ミリモル) を室温のDMF (50 ml) 中の(2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル (3.81 g, 13.9 ミリモル) および(3-ヨード-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル (4.48 g, 14.0 ミリモル) の溶液に添加する。混合物を100℃に加熱し、1.5時間攪拌する。次に反応混合物を50℃に冷却し、DBU (4.2 ml, 28.1 ミリモル) を添加する。30分後、溶液を室温に冷却し、酢酸エチルで稀釈し、飽和塩化アンモニウム、水および塩水で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、真空下濃縮乾固する。残存する固体を2% MeOH /

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim 5\% \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として生成物 (4.79 g, 10.3 ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.88(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.90(d, 1H), 6.51(s, 1H), 7.39(m, 5H), 5.45(d, 1H), 5.19(s, 2H), 4.90(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.78(s, 9H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=465$ 。

#### 【0358】

E. 2-[3-(S)-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル]-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

$\text{HCO}_2\text{H} / \text{MeOH}$  (30ml, 4.4% 溶液) 中の 2-[3-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル]-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (2.8 g, 6.0 ミリモル) を水 (1ml) 中のパラジウム黒 (2.0 g, 18.8 ミリモル) の溶液にカニューレを用いて急速に添加する。約 40 分の後、触媒をセライトで濾過し重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性とする。濾液を真空中に濃縮してメタノールを除去し、次に得られた溶液を塩化メチレンで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮乾固する。得られた白色固体を更に精製することなく次工程に使用する。標題化合物を以下の通り精製し、集中的なスルホンアミドのライブラリを製造した。粗製の固体を 10%  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA)  $\sim$  100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  の勾配溶離による RP-HPLC により精製した。適切な画分を合わせ、重炭酸ナトリウム飽和溶液で中和し、次に濃縮して  $\text{CH}_3\text{CN}$  を除去する。水層を塩化メチレン ( $\times 4$ ) で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濾過し、濃縮して白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.80(s, 1H), 8.43(d, 1H), 7.90(d, 1H), 6.41(s, 1H), 4.88(AB, 2H), 3.65(m, 1H), 3.45(m, 2H), 2.55(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.75(s, 9H)。イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=331$ 。

#### 【0359】

F. 5-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル

Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, 1126 に記載の操作法に従って 2-クロロチオフェンから標題化合物を製造する。粗生成物を 5% EtOAc / ヘキサン  $\sim$  10% EtOAc / ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.24(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 6.94(d, 1H), 6.83(d, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+=200, 202$ , Cl パターン。

#### 【0360】

G. 5'-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホニルクロリド

チエノ [2,3-b] ピリジンの代わりに 5-クロロ- [2,2'] ビチオフェニルを用いて実施例 57、Part A に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 5% EtOAc / ヘキサン  $\sim$  10% EtOAc / ヘキサンの勾配溶離によるカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.76(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.92(d, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+=298, 300$ , Cl パターン。

#### 【0361】

H. 2-[3-(S)-(5'-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホニルアミノ)-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホニルクロリドおよび 2-[3-(S)-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル]-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを出発物質として実施例 56、Part A に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物を得るか、または、水性の後処理後に更に精製することなく次工程に使用する。

イオンスプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=593, 595$ , Cl パターン。

## 【0362】

I. 5'-クロロ-[2,2']ピチオフェニル-5-スルホン酸[2-オキソ-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3(S)-イル]-アミド  
トリフルオロ酢酸(1.0ml, 13.0ミリモル)を0℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中の2-[3-(S)-(5'-クロロ-[2,2']ピチオフェニル-5-スルホニルアミノ)-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(0.13g, 0.22ミリモル)のスラリーに滴加する。30分後アイスバスを外し、溶液を4時間室温で攪拌する。反応混合物を濃縮乾固し、粗生成物を10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)~100%CH<sub>3</sub>CNの勾配溶離によるRP-  
HPLCにより精製する。適切な生成物画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 14.60(bs, 1H), 12.78(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.40(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.21(d, 1H), 6.91(s, 1H), 4.70(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.25(m, 1H), 1.75(m, 1H)。イオンズプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=493, 495, Clパターン。

## 【0363】

## 実施例60

2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸[2-オキソ-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3(S)-イル]-アミド

20

A. 2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸エチルエステルn-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M溶液1.6ml, 4.0ミリモル)をTHF(15ml)中の-78℃のTetrahedron, 1987, 43(21), 5125に記載の通り製造したエチルジエチルホスホリルメタンスルホネート(1.0g, 3.8ミリモル)の溶液に滴加する。混合物を20分間攪拌し、次に5-クロロ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド(0.45ml, 4.2ミリモル)をゆっくり添加する。黄色の混合物を1時間-78℃で攪拌し、次に一夜室温に戻す。溶媒の大部分を蒸発させ、残存物を水(2ml)で処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の固体として標題化合物を得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.55(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.41(d, 1H), 4.20(q, 2H), 1.39(t, 3H)。イオンズプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=253。

## 【0364】

B. スルホン酸2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンテトラ-n-ブチルアンモニウム

アセトン(16ml)中の2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸エチルエステル(0.92g, 3.2ミリモル)をヨウ化テトラブチルアンモニウム(1.3g, 3.5ミリモル)で処理し、19時間還流下に加熱する。混合物を濃縮乾固し、次にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で稀釈し、水および塩水で洗浄する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた油状物/固体を更に精製することなく次工程に用いる。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.28(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.73(d, 1H), 3.29(t, 8H), 1.65(m, 8H), 1.45(m, 8H), 1.00(t, 12H)。

## 【0365】

C. 2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンスルホニルクロリド  
スルフルルクロリド(0.61ml, 7.6ミリモル)を0℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.6ml)中のトリフェニルホスフィン(1.8g, 6.9ミリモル)の溶液に添加する。アイスバスを外し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(17ml)中のスルホン酸2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-エテンテトラ-n-ブチルアンモニウム(1.6g, 3.4ミリモル)をカニューレで反応混合物に添加する。得られた黄色の溶液を1.5時間攪拌し、次に溶液の白濁が無くなり

50

2層が形成するまでヘキサン／エーテル（1：1，v／v，200ml）を添加する。溶液を傾瀉し、下層の油層を廃棄する。溶液を濃縮乾固し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製し、淡黄色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.71(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.91(d, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 242, 244, 246$ , Clパターン。

#### 【0366】

D. 2- {3- (S) - [2- (5-クロロチオフエン-2-イル) -エテンスルホニルアミノ] -2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル} -ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2- (5-クロロチオフエン-2-イル) -エテンスルホニルクロリドおよび2- {3- (S) -アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル} -ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを出発物質として用いて実施例56、Part

Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得るか、または、水性の後処理の後に更に精製することなく次工程に使用する。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.75(s, 1H), 8.46(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.85(d, 1H), 6.67(d, 1H), 6.40(s, 1H), 4.90(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.7(s, 9H)。イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537, 539$ , Clパターン。

#### 【0367】

E. 2- (5-クロロチオフエン-2-イル) -エテンスルホン酸 [2-オキソ-1- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルメチル) -ピロリジン-3 (S) -イル] -アミド

2- {3- (S) - [2- (5-クロロチオフエン-2-イル) -エテンスルホニルアミノ] -2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル} -ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを出発物質として用い実施例59、Part Iに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) ~ 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配溶離によるRP-HPLCにより精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.19(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.90(s, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.12(m, 1H), 3.21(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.85(m, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 436, 438$ , Clパターン。

#### 【0368】

##### 実施例61

5'-クロロ [2, 2'] ビチオフエニル-5-スルホン酸 [1- (1-アミノイソキノリン-7-イルメチル) -2-オキソ-ピロリジン-3- (S) -イル] -アミド

A. 5'-クロロ [2, 2'] ビチオフエニル-5-スルホン酸 [1- (1-クロロイソキノリン-7-イルメチル) -2-オキソ-ピロリジン-3- (S) -イル] -アミド

5'-クロロ [2, 2'] ビチオフエニル-5-スルホニルクロリドおよび塩酸3- (S) -アミノ-1- (1-クロロイソキノリン-7-イルメチル) -ピロリジン-2-オンを出発物質として用いて実施例56、Part Aに記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.30(d, 1H), 8.15(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.52-7.60(m, 3H), 7.01-7.09(m, 2H), 6.88(d, 1H), 5.41(s, 1H), 4.68(AB, 2H), 3.90(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.11(m, 1H)。イオンズプレー MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538, 540$ , Clパターン。

#### 【0369】

B. 5'-クロロ- [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

5'-クロロ- [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを出発物質として使用し実施例 56、Part B に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 100% CH<sub>3</sub>CN の勾配溶離による RP-HPLC により精製する。適切な画分を凍結乾燥し、白色固体として標題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.03(bs, 2H), 8.58(d, 1H), 8.31(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.30-7.41(m, 2H), 7.29-7.25(m, 2H), 4.60(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.75(m, 1H)。イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=519, 521, Cl パターン。

10

#### 【0370】

##### 実施例 62

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミド 2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(1-クロロ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル]-アミドを出発物質として用い実施例 56、Part B に記載の通り標題化合物を製造する。粗生成物を 10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ~ 100% CH<sub>3</sub>CN の勾配溶離による RP-HPLC により精製する。適切な画分を凍結乾燥し、淡桃色の固体として標題化合物を得る。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.00(bs, 2H), 8.32(s, 1H), 7.90-7.98(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.73(d, 1H), 4.52(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.48(m, 1H), 1.88(m, 1H)。イオンスプレー MS, [M+H]<sup>+</sup>=463, 465, Cl パターン。

#### 【0371】

##### 実施例 63

トリフルオロ酢酸 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-イソキノリン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

30

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例 28、Parts E、F、G に記載の通り標題化合物を製造する。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.83(bs, 2H), 8.86(m, 2H), 8.25(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00(m, 3H), 7.85(m, 2H), 7.55(m, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.14(m, 2H), 2.17(m, 1H), 1.72(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=488, 490, Cl パターン。

#### 【0372】

##### 実施例 64

トリフルオロ酢酸 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

40

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例 29、Parts F、G および H に記載の通り標題化合物を製造する。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.78(m, 2H), 8.28(m, 2H), 8.04(m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.40(s, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.13(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.17(m, 1H), 1.68(m, 1H)。FAB MS, [M+H]<sup>+</sup>=494, 496, Cl パターン。

#### 【0373】

##### 実施例 65

トリフルオロ酢酸 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [1-(4-ア

50

ミノーチエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリドを用いて実施例 30、Parts D、E に記載の通り標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.52(m, 2H), 8.20(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.30(m, 2H), 4.58(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.21(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.72(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=494, 496$ , Cl パターン。

#### 【0374】

##### 実施例 66

トリフルオロ酢酸 5'-クロロ- [2, 2'] ビチオフェニル-5-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル-メチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-アミド

10

5'-クロロ- [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホニルクロリドを用いて実施例 30、Parts D、E に記載の通り標題化合物を製造する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.30(m, 2H), 8.70(m, 1H), 8.44(m, 1H), 8.20(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.00(m, 1H), 4.57(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.19(m, 1H), 1.70(m, 1H)。FAB MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=526, 528$ , Cl パターン。

#### 【0375】

##### 実施例 67

2-(3-(S)-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

20

A. (2-ブロモ-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル

THF (15ml) 中の 3-アミノ-2-ブロモピリジン (1.5 g, 8.7 ミリモル) およびジ-*t*-ブチルジカーボネート (2.0 g, 9.2 ミリモル) の溶液に、0℃の THF 中 1.0 M のナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (18ml, 18 ミリモル) を添加する。混合物を 4 時間室温で攪拌し、次に濃縮し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチングし、EtOAc で稀釈し、水で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、チャコールで処理し、濾過し、濃縮乾固する。明黄色の固体として標題化合物を得る (2.1 g, 7.7 ミリモル)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.44(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.02(bs, 1H), 1.50(s, 9H)。EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=273, 275$ 。

30

#### 【0376】

B. 2-(3-(S)-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 59、Parts C、D および E に記載の方法の通り、(2-ブロモ-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル (1.6 g, 5.9 ミリモル) および (2-オキソ-1-プロパー-2-イニル-ピロリジン-3-(S)-イルカルバミン酸ベンジルエステル (1.6 g, 5.9 ミリモル) から標題化合物を製造する。標題化合物を白色固体として得る (0.29 g, 0.88 ミリモル)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.45(d, 1H), 8.27(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.50(s, 1H), 4.90(AB, 2H), 3.64(m, 1H), 3.45(m, 2H), 2.52(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.70(s, 9H)。EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=331$ 。

40

#### 【0377】

##### 実施例 68

6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-スルホニルクロリド

4-クロロ-1,2-フェニレンジアミン (4.3 g, 30 ミリモル)、水酸化カリウム (1.9 g, 34 ミリモル)、2 硫化炭素 (2.1ml, 34 ミリモル)、エタノール (30ml) および水 (4.5ml) の混合物を 3 時間還流下に加熱する。Norit を添加し、混合物を 10 分間還流し、次に濾過する。温濾液を水 (30ml, 50~75℃) ついで水性酢酸 (7.5ml, 33%) で攪拌しながら稀釈する。茶色の固体が形成し、混合物をアイスバスで冷却する。6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール (4.2 g, 2.3 ミリ

50

モル)を収集し、水で洗浄し、真空乾燥する。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  12.6(d, 2H), 7.1(s, 3H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 184, 186$ 。

20% AcOH (30ml) 中の6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール (1.0g, 5.4ミリモル) の懸濁液をアイスバス中で冷却し、 $\text{Cl}_2$ ガスを混合物に40分間バブリングする。得られた固体を濾取し、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、風乾し、明茶色の固体として標題化合物を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.75(m, 2H), 7.50(d, 1H)。

#### 【0378】

##### 実施例69

チエノ [2,3-b] ピリジン-2-スルホニルクロリド

10

チエノ [2,3-b] ピリジン (1.18g, 8.7ミリモル) を実施例8、Part Aに記載の3工程の過程に付す。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) に付し、標題化合物 (0.59g, 2.5ミリモル) を得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.78(dd, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 7.47(dd, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 233, 235$ 。

#### 【0379】

##### 実施例70

6-クロロ-チエノ [2,3-b] ピリジン-2-スルホニルクロリド

6-クロロ-チエノ [2,3-b] ピリジン (0.73g, 4.3ミリモル) を実施例8、Part Aに記載の3工程の過程に付す。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) に付し、標題化合物 (0.75g, 2.8ミリモル) を得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.19(d, 1H), 8.07(s, 1H), 7.47(d, 1H)。EI MS,  $[\text{M}]^+ = 267, 269, 271$ 。

実施例71～74の化合物は本明細書中に記載の方法および試薬と類似のものを用いて合成する。

#### 【0380】

##### 実施例71

チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(1,6-ジアミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド

EI MS,  $[\text{M}]^+ = 469$ 。

30

#### 【0381】

##### 実施例72

2-(5-クロロ-チオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド  
ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463, 465$ (Clパターン)。

#### 【0382】

##### 実施例73

5'-クロロ- [2,2'] ビチオフエニル-5-スルホン酸 [1-(1-アミノ-イソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] -アミド  
EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519, 521$ (Clパターン)。

40

#### 【0383】

##### 実施例74

2-(5-クロロ-チオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3(S)-イル] -アミド

EI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436, 438$ (Clパターン)。

#### 【0384】

##### 実施例75

トリフルオロ酢酸 3-(R)-5-クロロチオフエン-2-イル)-エテンスルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル] -ア

50

ミド

part A. 7-メチルオキシカルボニル-4-クロロキノリン

80%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  100ml中の4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン (5.0 g, 21.6ミリモル) を密封した試験管中24時間200℃で加熱する。溶液を冷却し水に注ぎ込み、pH3~4となるまで水酸化ナトリウムで中和する。沈殿した固体を収集し、水で洗浄し、2Nの水酸化ナトリウムに溶解する。水溶液を酢酸エチルで洗浄し、次にpH3~4まで酸性化する。沈殿を収集し、水で洗浄し、一夜オープン内で真空下に乾燥し、固体として7-カルボキシ-4-クロロキノリン (5.1 g, 24.6ミリモル) を得る。この物質の一部 (2.0 g, 9.6ミリモル) を無水のTHF (200ml) およびDMF (2ml) および塩化メチレン中2Mのオキサリルクロリド (14.5ml, 29ミリモル) で処理する。得られた懸濁液を2時間室温で攪拌し、メタノール (10ml) で処理する。30分間攪拌した後、溶液を濃縮し、残存物を塩化メチレンに溶解する。溶液を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して固体として標題化合物 (2.1 g, 9.5ミリモル) を得る。

MS  $m/z$ :  $M^+$  = 221;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.6(s, 1H), 8.2(s, 1H), 7.9(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.45(s, 1H), 3.95(s, 3H)。

【0385】

Part B. 7-ヒドロキシメチル-4-クロロキノリン

7-メチルオキシカルボニル-4-クロロキノリン (2.1 g, 9.5ミリモル) を無水THF (25ml) および無水エーテル (200ml) に溶解する。溶液を乾燥氷/アセトンバス中で冷却し、THF中1Mのリチウムアルミニウムハイドライド (11.0ml, 11ミリモル) で処理する。溶液を20分間加温 (約-45℃) し、酢酸エチルでクエンチングする。溶液をエーテル (100ml) で希釈し、水 (36ml)、15% NaOH (36ml) および水 (3×36ml) で順次処理する。混合物を濾過し、蒸発させて、残存物として得られた標題化合物 (2.0 g, 9.7ミリモル) を真空下に乾燥し、更に精製することなく使用する。

MS  $m/z$ :  $M^+$  = 193;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.00, 8.65(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.45(d, 1H), 4.8(s, 2H)。

【0386】

Part C. 7-ブロモメチル-4-クロロキノリン

7-ヒドロキシメチル-4-クロロキノリン (0.2 g, 0.97ミリモル) を48% HBrで処理し、1時間120℃に加熱する。得られた溶液を氷で冷却し、水で希釈し、pH試験紙で塩基性となるまで酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウムで処理する。層を分離させ、有機層を水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濃縮し、7-ブロモメチル-4-クロロキノリン (0.23 g, 0.9ミリモル) を得る。

MS  $m/z$ :  $M^+$  = 255;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.75(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.1(s, 1H), 7.7(d, 1H), 7.5(d, 1H), 4.7(s, 2H)。

【0387】

Part D. 塩酸3-アミノ-1-(4-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジノン

3-(R)-(t-ブチルカルバミル)-2-オキソ-ピロリジノン (1.0 g, 5.0ミリモル) をTHF (70ml) に溶解し、アイスバス中で冷却し、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.18 g) および60%水素化ナトリウム (0.24 g, 6.0ミリモル) で処理する。反応混合物を30分間0℃で攪拌し、THF (50ml) 中の7-ブロモメチル-4-クロロキノリン (1.3 g, 5.1ミリモル) の溶液で滴加処理する。得られた溶液を2時間0℃で攪拌し、次に塩化アンモニウム溶液でクエンチングし、濃縮する。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮する。残存物をクロマトグラフィー (3%メタノール/塩化メチレン) に付し、3-(R)-(t-ブチルカルバミル)-1-(4-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジノン (1.3 g, 3.3ミリモル) を得る。この物質を酢酸エチル中塩化水素の飽和溶液で

処理し、室温で2時間攪拌する。固体を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、風乾し、標題化合物(0.95 g, 3.0ミリモル)を得る。

MS  $m/z$ :  $M^+$  = ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300MHz)  $\delta$  9.0(d, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.9(d, 1H), 4.9(q, 2H), 4.2(t, 1H), 3.4(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.1(m, 1H)。

### 【0388】

Part E. 3-(R)-5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸[1-(4-クロロ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

塩酸3-アミノ-1-(4-クロロ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジノン(40.0mg, 0.12ミリモル)をDMF(2ml)、アセトニトリル(8ml)、トリエチルアミン(1.2ml、8.4ミリモル)およびアセトニトリル(2.0ml)中の5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホンクロリド(30.0mg, 0.12ミリモル)の溶液で0℃で処理する。2時間後、溶液を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、濃縮し、標題化合物(28mg, 0.5ミリモル)を得る。

MS  $m/z$ : 481 [ $M+1$ ] $^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.8(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.9(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 6.7(d, 1H), 6.6(d, 1H), 6.5(d, 1H), 5.8-5.9(m, 1H), 4.75(q, 2H), 4.2(t, 1H), 3.3-3.4(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.0(m, 1H)。

### 【0389】

Part F. トリフルオロ酢酸3-(R)-5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸[1-(4-アミノ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

3-(R)-5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸[1-(4-クロロ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド(20mg)、酢酸アンモニウム(0.5g)およびフェノール(1.0g)を1.5時間120℃で密封試験管中加熱する。反応容器の内容物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH(4×100ml)、水で洗浄し、濃縮し、HPLC(0.1%水性TFA中20%アセトニトリル~100%アセトニトリル)で精製し、凍結乾燥し、標題化合物2.0mgを得る。

MS  $m/z$ : 463 [ $M+H$ ] $^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300MHz)  $\delta$  8.3(m, 1H), 7.7(s, 1H), 7.6(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.0(s, 1H), 6.9(d, 1H), 6.8(d, 1H), 4.9(q, 2H), 4.25(t, 1H), 3.5(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

本明細書に記載される方法および試薬と類似のものにより実施例76~81の化合物を合成する。

### 【0390】

#### 実施例76

トリフルオロ酢酸2-(S)-[[1-(4-アミノ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)-(6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-アミノ]-酢酸メチルエステル

ESI MS, [ $M+H$ ] $^+$ =559, 561。

### 【0391】

#### 実施例77

トリフルオロ酢酸2-(S)-6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(4-アミノ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS, [ $M+H$ ] $^+$ =487, 489。

### 【0392】

#### 実施例78

トリフルオロ酢酸2-(S)-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸[1-(4-アミノ-キノリン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]

ル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 463, 465$ 。

【0393】

実施例 79

ジトリフルオロ酢酸チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノ-キノリン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 454$ 。

【0394】

実施例 80

N-(3-アミノ-ピリジン-4-イル)-2-[3-(7-メトキシ-ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル] - アセトアミド

MS,  $[M+H]^+ = 470$ 。

【0395】

実施例 81

2-[3-(7-メトキシ-ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル] - N-ピリジン-4-イル-アセトアミド

MS,  $[M+H]^+ = 455$ 。

【0396】

実施例 82

トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イル-アミノ)エチル]-ピロリジン-3-(S)-イル} - アミド

Part A. [1-(2-アミノ-エチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] - カルバミン酸 t-ブチルエステル

[2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] - カルバミン酸 t-ブチルエステル (4.0 g, 20 ミリモル) を THF (150 ml) に溶解し、アイスバス中で冷却し、60% 水素化ナトリウム (0.95 g, 24 ミリモル) で処理する。反応混合物を 30 分間攪拌し、次にヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.16 g, 0.44 ミリモル) およびプロモアセトニトリル (1.7 ml, 24 ミリモル) で処理する。3 時間後反応混合物を水でクエンチングし、濃縮して少量とし、塩化メチレン (×4) で抽出する。合わせた有機抽出液を濃縮し、残存物をクロマトグラフィー (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に付し、[1-シアノメチル-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル] - カルバミン酸 t-ブチルエステル (3.4 g, 14 ミリモル) を得る。

EI MS  $m/z$ : 244,  $[M+1]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.08(br, 1H), 4.27(m, 2H), 4.15(m, 1H), 3.47(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

【0397】

この物質 (3.0 g, 12.6 ミリモル) をエタノール (80 ml) に溶解し、24 時間 50 psi の水素ガス下に酸化白金 (0.8 g) で処理する。触媒を濾去し、溶液を濃縮して標題化合物 (2.9 g, 12 ミリモル) を得る。

EI MS  $m/z$ : 244,  $[M+1]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.13(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.34(m, 5H), 2.85(t, 1H), 2.60(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.40(s, 9H)。

【0398】

Part B. {2-オキソ-1-[2-(2,3,5,6-テトラクロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-(S)-イル} - カルバミン酸 t-ブチルエステル [1-(2-アミノ-エチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル] - カルバミン酸 t-ブチルエステル (2.7 g, 11 ミリモル) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、4-ニトロ-2,3,5,6-テトラクロロ-ピリジン (3.2 g, 12 ミリモル) および N-メチルモルホリン (2.6 ml, 24 ミリモル) で処理する。反応混合物を 5 時間攪拌し、濃縮し、残存物をクロマトグラフィー (50~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.2 g, 7.0 ミリモル) を得る。

EI MS  $m/z$ : 456, 458, 460, 462  $[M]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  5.6(br, 1H), 5.07(br, 1H), 4.15(m, 1H), 3.94(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.36(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.44(s, 9H)。

### 【0399】

Part C. 3-(S)-アミノ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-2-オン

{2-オキソ-1-[2-(2,3,5,6-テトラクロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3(S)-イル}-カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.42 g, 0.92 ミリモル) をメタノール (16 ml) に溶解し、メタノール中 0.5 M のナトリウムメトキシド (18 ml, 8 ミリモル) で処理する。溶液を 10% Pd/C で処理し、16 時間 60 psi の水素ガス下で攪拌する。溶媒を除去し、残存物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、次に飽和  $\text{NaHCO}_3$  で処理する。水溶液を塩化メチレン ( $\times 8$ ) で抽出する。塩化メチレン層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濃縮して白色泡状物 (0.19 g, 5.9 ミリモル) を得る。EI MS  $m/z$ : 321,  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.20(d, 2H), 6.45(d, 2H), 5.1(br, 1H), 5.1(br, 1H), 4.9(br, 1H), 4.1(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.4(m, 5H), 2.57(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

### 【0400】

この物質 (0.14 g, 0.44 ミリモル) を 2 時間周囲温度で塩化メチレン中 20% のトリフルオロ酢酸 (10 ml) で処理する。溶液を濃縮することにより TFA 塩の形態で清浄な生成物が得られる。TFA 塩をシリカゲルカラムに適用し、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:10:70) で溶離することにより遊離の塩基 (0.072 g, 0.33 ミリモル) が得られる。

APCI MS  $m/z$ : 221,  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.17(d, 2H), 6.40(d, 2H), 4.90(br, 1H), 3.55(m, 3H), 3.34(m, 4H), 2.42(m, 1H), 1.80(m, 1H)。

### 【0401】

Part D. トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3(S)-イル}-アミド

3-(S)-アミノ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-2-オン (0.12 ミリモル) を MeCN (5 ml) に溶解し、4-メチルモルホリン (0.035 ml, 0.32 ミリモル) で処理する。MeCN (1 ml) 中の 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホンクロリド (0.033 g, 0.12 ミリモル) を滴加する。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、次に HPLC 精製に付し、白色固体として標題化合物 (0.060 g, 0.11 ミリモル) を得る。

MS  $m/z$ : 451, 453  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.15(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.0(m, 2H), 7.03(d, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.82(dd, 1H), 4.05(t, 1H), 3.60-3.35(m, 6H), 2.37(m, 1H), 1.83(m, 1H)。

本明細書に記載される方法および試薬と類似のものにより実施例 83~88 の化合物を合成する。

### 【0402】

#### 実施例 83

5'-クロロ-[2,2']-ピチオフェニル-5-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド

MS,  $[M+H]^+$ =483, 485。

### 【0403】

#### 実施例 84

トリフルオロ酢酸 6-クロロ-チエノ [2,3-b] ピリジン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド

MS,  $[M+H]^+$ =452, 454。

## 【0404】

## 実施例 85

ジトリフルオロ酢酸チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド  
MS,  $[M+H]^+ = 418$ 。

## 【0405】

## 実施例 86

2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド  
MS,  $[M+H]^+ = 427, 429$ 。

10

## 【0406】

## 実施例 87

ジトリフルオロ酢酸 (S)-5'-クロロ-[2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 {1-[2-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミド  
MS,  $[M+H]^+ = 532, 534, 536$ 。

## 【0407】

## 実施例 88

ジトリフルオロ酢酸 (S)-6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 {1-[2-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミド  
MS,  $[M+H]^+ = 500, 502, 504$ 。

20

## 【0408】

## 実施例 89

((6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸メチルエステル

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸の DMF 溶液 (2ml) に {2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド (0.030 g, 0.066 mmol) および  $K_2CO_3$  (0.027 g, 0.2 mmol) を添加する。10 分間室温で攪拌した後、メチルプロモアセテート (0.01 ml, 0.1 mmol) を添加し、混合物を 3 時間攪拌する。溶媒を除去し、残存物を  $NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2$  (1:5:95) を溶離剤とするクロマトグラフィーにより精製する。白色固体として標題化合物 (0.011 g, 0.021 mmol) を得る。

30

MS  $m/z$  523, 525  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.15(d, 2H), 7.98(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.41(d, 1H), 6.35(d, 2H), 4.72(br, 1H), 4.55(t, 1H), 4.18(d, 1H), 3.85(d, 1H), 3.70(s, 3H), 2.55(m, 1H), 3.4(m, 5H), 2.60(m, 1H), 2.35(m, 1H)。

実施例 90 ~ 100 の化合物は本明細書に記載した方法および試薬と類似のものを用いて合成される。

40

## 【0409】

## 実施例 90

トリフルオロ酢酸 ((6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル)-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミノ)-酢酸

MS,  $[M+H]^+ = 509, 511$ 。

## 【0410】

## 実施例 91

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸アリル-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド

50

MS,  $[M+H]^+ = 491, 493$ 。

【0411】

実施例 9 2

6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸メチル- {2-オキソ-1- [2- (ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -アミド

MS,  $[M+H]^+ = 465, 467$ 。

【0412】

実施例 9 3

トリフルオロ酢酸 (S) -2- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -エテンスルホン酸 {1- [2- (2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -2-オキソ-ピロリジン-3-イル} -アミド

10

MS,  $[M+H]^+ = 476, 478, 480$ 。

【0413】

実施例 9 4

ジトリフルオロ酢酸 (S) -チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 {1- [2- (2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -2-オキソ-ピロリジン-3-イル} -アミド

MS,  $[M+H]^+ = 467, 469$ 。

【0414】

実施例 9 5

( [2- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -エテンスルホニル] - {2-オキソ-1- [2- (ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -アミノ) -酢酸メチルエステル

20

MS,  $[M+H]^+ = 499, 501$ 。

【0415】

実施例 9 6

( [2- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -エテンスルホニル] - {2-オキソ-1- [2- (ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -アミノ) -酢酸イソプロピルエステル

MS,  $[M+H]^+ = 527, 529$ 。

30

【0416】

実施例 9 7

トリフルオロ酢酸 ( [2- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -エテンスルホニル] - {2-オキソ-1- [2- (ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -アミノ) -酢酸

MS,  $[M+H]^+ = 485, 487$ 。

【0417】

実施例 9 8

トリフルオロ酢酸 2- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -エテンスルホン酸 (2-メトキシ-エチル) - {2-オキソ-1- [2- (ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -アミド

40

MS,  $[M+H]^+ = 485, 487$ 。

【0418】

実施例 9 9

トリフルオロ酢酸 ( [2- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -エテンスルホニル] - {2-オキソ-1- [2- (ピリジン-4-イルアミノ) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -アミノ) -酢酸エチルエステル

MS,  $[M+H]^+ = 513, 515$ 。

【0419】

実施例 100

50

トリフルオロ酢酸 3-(5-クロロ-2-チオフェン-2-イル)-N-{2-オキソ-1-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-アクリルアミド

MS,  $[M+H]^+ = 390, 392$ 。

#### 【0420】

##### 実施例 101

トリフルオロ酢酸 1-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-3-(4-クロロフェニル)尿素

A. (2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル N-a-(S)-t-ブトキシカルボニル- $\alpha, \gamma$ -ジアミノ酪酸 (20 g, 92 ミリモル) を THF (360 ml) に懸濁/溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (15.5 g, 100 ミリモル) を添加し、次いでトリエチルアミン (28 g, 280 ミリモル) を添加する。懸濁液を窒素下 15 分間室温で攪拌し、その後塩酸 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド (22 g, 115 ミリモル) を添加する。反応混合物を 22 時間 60 °C で加熱し、冷却し、固体をシリカの充填物で濾去する。TLC により濾液に生成物が検出されなくなるまで、固体とシリカを THF で洗浄する。合わせた濾液を濃縮し、残存する黄色の粘稠な固体を 1 夜高真空下に放置する。残存する物質を酢酸エチル (100 ml) で磨砕し、濾去し、酢酸エチルおよびエチルエーテルで洗浄し、次に高真空下に乾燥する。生成物を微細な無色の針状物として単離する (12.2 g, 61 ミリモル)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  6.18(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.70(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.45(s, 9H)。ESI MS,  $[M+H]^+ = 201$ 。

#### 【0421】

B. 2-ベンジリデンアミノ-4-メチルベンズニトリル

ベンズアルデヒド (8.9 g, 84 ミリモル) をヘプタン (250 ml) 中の 2-アミノ-4-メチルベンズニトリル (10.0 g, 76 ミリモル) の懸濁液に添加し、混合物を一夜窒素下に還流する。熱溶液を予備加温したフラスコに傾瀉し、不溶の茶色の油状の物質を残し、酢酸エチル (2 ml) を添加した後に溶液を室温に冷却する。得られた固体を濾去し、ヘプタン：酢酸エチル = 100 : 1 (2 × 25 ml) で洗浄し、高真空下に乾燥し、ベージュ色の粉末 (12.54 g, 57 ミリモル) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.46(H, s), 7.95(dd, 2H), 7.50(m, 4H), 7.07(dd, 1H), 6.97(s, 1H), 2.43(s, 3H)。

#### 【0422】

C. 2-アミノ-4-(ブロモメチル)ベンズニトリル

2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) (1.31 g, 8 ミリモル) を四塩化炭素 (250 ml) 中の N-ブロモスクシンイミド (6.87 g, 38 ミリモル) および 2-ベンジリデンアミノ-4-メチルベンズニトリル (7 g, 31.8 ミリモル) の溶液に添加し、反応混合物を一夜窒素下に還流する。反応混合物を冷却しセライトの充填物で濾過し、セライトを四塩化炭素 (100 ml) で洗浄する。合わせた濾液を 1 N HCl、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、真空下に濃縮する。粗生成物を 10 ~ 20 % 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤とするシリカ上のカラムクロマトグラフィーで精製する。合わせた生成物画分を濃縮し、得られた粘性のある固体を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、淡黄色の固体として生成物 (3.26 g, 15 ミリモル) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.36(d, 1H), 6.75(m, 2H), 4.45(br s, 2H), 4.35(s, 2H)。EI MS,  $[M+H]^+ = 212$ 。

#### 【0423】

D. [1-(3-アミノ-4-シアノベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

(2-オキソピロリジン-3-(S)-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル (1 g, 5 ミリモル) を窒素下 THF (100 ml) に溶解し、0 °C に冷却する。激しく攪拌してい

る溶液にカリウム *t*-ブトキシド (0.62 g, 5.5ミリモル) を一回で入れ、その後、18-クラウン-6 (10 mg, 0.038ミリモル) を添加し、反応混合物を室温に戻し、1時間攪拌する。溶液を0℃に冷却し、2-アミノ-4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (1.16 g, 5.5ミリモル) をTHF (10 ml) 中の溶液として滴加し、その後、反応混合物を室温に戻し、一夜攪拌する。反応混合物を0.25 M HCl (20 ml) でクエンチングし、次にNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液で中和し、塩水を添加する。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相をMgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、濃縮し、0.5~5%メタノール/ジクロロメタンを用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製する。生成物画分を合わせ、濃縮し、半固体の油状の残存物をヘキサン/ジクロロメタン=100/1 (25 ml) で磨砕する。生成物を淡黄色の粉末として単離する (1.24 g, 3.75ミリモル)。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.35(d, 1H), 6.64(d, 1H), 6.58(dd, 1H), 5.15(br s, 1H), 4.40(m, 4H), 4.19(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.45(s, 9H)。  
 ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=331。

#### 【0424】

E. [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

[1-(3-アミノ-4-シアノベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (890 mg, 2.69ミリモル) および1,3,5-トリアジン (650ミリモル, 8ミリモル) をエタノール (40 ml) 中で合わせ、酢酸 (480 mg, 8ミリモル) を添加する。反応混合物を一夜窒素下に還流し、冷却し、シリカに直接吸着させる。生成物を5~20%メタノール/ジクロロメタン (水酸化アンモニウムの28%水溶液を0.5%含有) を用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製する。生成物画分を合わせて濃縮し、残存物を一夜高真空下に放置する。生成物を淡黄色の粉末として単離する (0.50 g, 1.4ミリモル)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.90(br s, 2H), 8.35(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.22(br d, 1H), 4.57(d, 1H), 4.44(d, 1H), 4.20(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.23(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.39(s, 9H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=358。

#### 【0425】

F. 塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン

[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (1.70 g, 5.15ミリモル) をメタノール (100 ml) に溶解し、飽和 (白濁) するまで溶液にHCl (g) をバブリングしながら0℃で攪拌する。反応混合物を10分間室温に放置し、次に真空下に濃縮する。残存物を酢酸エチルおよびエーテルで洗浄し、高真空下に乾燥し、淡黄色の粉末として生成物 (1.33 g, 4ミリモル) を得る。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.81(s, 1H), 8.73(br s, 2H), 8.57(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 6.68(br s, 2H), 4.73(d, 1H), 4.60(d, 1H), 4.13(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.10(m, 1H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=258。

#### 【0426】

G. トリフルオロ酢酸 1-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-3-(4-クロロフェニル)尿素

ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.15ミリモル) およびトリエチルアミン (40 mg, 0.40ミリモル) を30分間室温で攪拌し、4-クロロフェニルイソシアネート (25 mg, 0.16ミリモル) をDMF (2 ml) 中の溶液として添加する。1時間室温で放置し、次に空気渦流噴射器上45℃/25 psiでジメチルホルムアミドを除去する。残存物を30%アセトニトリル/水 (2%トリフルオロ酢酸) 中に溶解し、15~45%アセトニトリル/水 (0.1%トリフルオロ酢酸) の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液

10

20

30

40

50

を凍結乾燥してオフホワイトの粉末として得られた生成物をアセトニトリル（2ml）で洗浄し、白色粉末として純粋な生成物（45mg, 0.086ミリモル）を得る。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz）δ 9.60(br s, 2H), 8.87(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.37(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.43(d, 2H), 7.25(d, 2H), 6.65(d, 1H), 4.64(m, 2H), 4.36(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.40(m, 1H), 1.91(m, 1H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=411。

#### 【0427】

##### 実施例102

トリフルオロ酢酸N-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-2-(5-クロロチオフエン-2-イルオキシ)アセトアミド

ジメチルホルムアミド（1ml）中の塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン（40mg, 0.12ミリモル）およびジイソプロピルエチルアミン（130mg, 1ミリモル）を室温で15分間攪拌する。上記した溶液を、添加に先立って予め5分間室温で攪拌しておいた、ジメチルホルムアミド（1ml）中の2-(5-クロロチオフエン-2-イルオキシ)酢酸（23mg, 0.12ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン（20mg, 0.16ミリモル）および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（39mg, 0.12ミリモル）の溶液に添加する。反応混合物を週末中室温で攪拌放置する。ジメチルホルムアミドを空気渦流噴射器上45℃/25psiで除去し、残存物を20%アセトニトリル/水（2%トリフルオロ酢酸）に溶解し、15~45%アセトニトリル/水（0.1%トリフルオロ酢酸）の勾配溶離による分取逆相HPLCにより精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥してオフホワイトの粉末として生成物（34mg, 0.062ミリモル）を得る。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz）δ 9.62(br s, 2H), 8.80(s, 1H), 8.64(d, 1H), 8.34(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.28(d, 1H), 4.59(m, 5H), 3.27(m, 2H), 2.32(m, 1H), 1.97(m, 1H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=432。

#### 【0428】

##### 実施例103

トリフルオロ酢酸1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル)アミノ]ピロリジン-2-オン塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン（40mg, 0.12ミリモル）および粉末炭酸カリウム（80mg, 0.58ミリモル）をDMF（1ml）に溶解/懸濁し、この溶液にDMF（1ml）中の溶液として2-ブロモメチル-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-クロロインドール（41mg, 0.12ミリモル）を添加する。反応混合物を10分間超音波処理し、次に一夜室温で攪拌する。ジメチルホルムアミドを空気渦流噴射器上45℃/25psiで除去し、残存物をメタノール（2×10ml）中に抽出する。濾液をメタノール（30ml）で稀釈し、飽和するまで溶液にHCl（g）をバブリングしながら0℃に冷却する。反応混合物を一夜室温で攪拌する。得られた赤色の溶液を真空下に濃縮し、アセトニトリル（2ml）中に抽出し、水（1%トリフルオロ酢酸）で稀釈し、不溶の固体を濾去した後、粗製の物質を20~60%アセトニトリル/水（0.1%トリフルオロ酢酸）の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥し、オフホワイトの粉末として生成物（12mg, 0.022ミリモル）を得る。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz）δ 11.43(s, 1H), 9.61(br s, 3H), 8.78(s, 1H), 8.36(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.46(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.64(d, 1H), 4.70(d, 1H), 4.63(d, 1H), 4.51(m, 2H), 4.19(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.07(m, 1H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=421。

#### 【0429】

##### 実施例104

トリフルオロ酢酸1-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピ

ロリジン-3-(S)-イル]-3-(5-クロロチオフェン-2-イル)尿素およびトリフルオロ酢酸5-クロロチオフェン-2-カルボン酸[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミド

塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン(40mg, 0.12ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミンをDMF(1ml)に溶解し、5-クロロチオフェン-2-カルボン酸アジド(23mg, 0.12ミリモル)に添加する。反応混合物を20分間100℃に加熱し、室温に冷却し、ジメチルホルムアミドを空気渦流噴射器上45℃/25psiで除去する。残存物を30%アセトニトリル/水(2%トリフルオロ酢酸)に溶解し、15~30%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離による分取逆相HPLCにより精製する。2つの異なる生成物の画分を別々に合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥してオフホワイトの粉末として生成物である尿素(9mg, 0.017ミリモル)およびアミド(22mg, 0.043ミリモル)を得る。

尿素:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.98(s, 1H), 9.59(br s, 2H), 8.80(s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.59(m, 2H), 6.88(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.24(d, 1H), 4.67(d, 1H), 4.59(d, 1H), 4.39(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.40(m, 1H), 1.94(m, 1H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=421$ 。

アミド:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.73(br s, 2H), 9.02(d, 1H), 8.82(s, 1H), 8.40(d, 1H), 7.65(m, 3H), 7.21(d, 1H), 4.68(m, 3H), 3.31(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.06(m, 1H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=421$ 。

#### 【0430】

##### 実施例105

トリフルオロ酢酸{[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-[3-(5-クロロチオフェン-2-イル)アクリロイル]アミノ}酢酸メチルエステル

A. 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン

塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン(600mg, 1.82ミリモル)を12%メタノール/2%水酸化アンモニウム(28%水溶液)/86%ジクロロメタンを用いてシリカ上でクロマトグラフィーに付し、生成物画分を合わせ、濃縮し、淡黄色の粉末として遊離の塩基(360mg, 1.4ミリモル)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.35(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.74(br s, 2H), 7.47(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 4.55(d, 1H), 4.49(d, 1H), 3.95(br d, 2H), 3.55(t, 1H), 3.18(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.69(m, 1H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=258$ 。

#### 【0431】

B. トリフルオロ酢酸{[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]アミノ}酢酸t-ブチルエステル

ジメチルホルムアミド(5ml)中のt-ブチルプロモアセテート(247mg, 1.267ミリモル)を室温で攪拌しているジメチルホルムアミド中の3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン(326mg, 1.267ミリモル)およびピリジン(100mg, 1.267ミリモル)の溶液に滴加する。90分後ジメチルホルムアミド(2ml)中のピリジン(100mg, 1.267ミリモル)更に1当量を添加し、その後、ジメチルホルムアミド(5ml)中のt-ブチルプロモアセテート(247mg, 1.267ミリモル)を再度1当量滴加する。反応混合物を180分室温で放置し、ジクロロメタン(150ml)で希釈し、ニートなジクロロメタン、次いで20%メタノール/5%水酸化アンモニウム(28%水溶液)/75%ジクロロメタンを用いてシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーに付す。粗生成物画分を合わせ、濃縮し、得られた純度の低い黄色の固体を、15%アセトニトリル/水(2%トリフルオロ酢酸)中に溶解し、10~50%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離によ

10

20

30

40

50

る分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し、残存物を一夜高真空下に放置する。淡桃色の粉末として生成物（300mg, 0.808ミリモル）を単離する。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.76(br s, 3H), 8.82(s, 1H), 8.39(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 4.64(m, 2H), 4.11(m, 3H), 3.33(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.47(s, 9H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=372$ 。

#### 【0432】

C. トリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] - [3-(5-クロロチオフエン-2-イル) アクリロイル] アミノ } 酢酸メチルエステル

カップリングする物質がトリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミノ } 酢酸 *t*-ブチルエステルおよび3-(5-クロロチオフエン-2-イル) アクリル酸であることを除き実施例102に記載のカップリング法を用いる。反応混合物を濃縮して得られた残存物を40%アセトニトリル/水（2%トリフルオロ酢酸）に溶解し、30~100%アセトニトリル/水（0.1%トリフルオロ酢酸）の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し、白色粉末として *t*-ブチルエステル中間体を得る。中間体をメタノールに溶解し、溶液が飽和するまでHCl (g) をバブリングしながら0℃に冷却する。反応混合物を一夜室温で放置し、次に真空下に濃縮し、残存物を20%アセトニトリル/水（2%トリフルオロ酢酸）に溶解し、10~100%アセトニトリル/水（0.1%トリフルオロ酢酸）の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥して白色粉末として生成物（9mg, 0.015ミリモル）を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz) 測定されたロータマー:  $\delta$  9.78(br s, 2H), 8.82, 8.83(2s, 1H), 7.62(m, 3H), 7.36(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.88, 6.73(2d, 1H), 5.28, 4.17(2t, 1H), 4.40(m, 3H), 3.64, 3.59(2s, 3H), 3.28(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.10(m, 1H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=500$ 。

#### 【0433】

実施例106

トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ [b] チオフエン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] アミド A. (2-オキソピロリジン-3-(R)-イル) カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例101Aと同様の操作法を用いる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  6.18(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.70(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.45(s, 9H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=201$ 。

#### 【0434】

B. [1-(3-アミノ-4-シアノベンジル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例101Dと同様の操作法を用いる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.35(d, 1H), 6.64(d, 1H), 6.58(dd, 1H), 5.15(br s, 1H), 4.40(m, 4H), 4.19(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.45(s, 9H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=331$ 。

#### 【0435】

C. [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例101Eと同様の操作法を用いる。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.90(br s, 2H), 8.35(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.49(d, 1H

10

20

30

40

50

), 7.31(dd, 1H), 7.22(br d, 1H), 4.57(d, 1H), 4.44(d, 1H), 4.20(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.23(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.39(s, 9H)。ESI MS,  $[M+H]^+ = 358$ 。

【0436】

D. 3-(R)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン

各々(S)配置ではなく(R)配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例101F次いで実施例105Aと同様の操作法を用いる。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.81(s, 1H), 8.73(br s, 2H), 8.57(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 6.68(br s, 2H), 4.73(d, 1H), 4.60(d, 1H), 4.13(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.10(m, 1H)。ESI MS,  $[M+H]^+ = 258$ 。

10

【0437】

E. トリフルオロ酢酸6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]アミド

3-(R)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン(36mg, 0.14ミリモル)および6-クロロチオフェン-2-スルホニルクロリド(40mg, 0.15ミリモル)をジクロロメタン(2ml)およびDMF(1ml)に溶解し、トリエチルアミン(36mg, 0.35ミリモル)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌放置し、その後、空気渦流噴射器上45°C/25psiで濃縮する。残存物を30%アセトニトリル/水(2%トリフルオロ酢酸)に溶解し、20~60%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥して白色粉末として生成物(9mg, 0.015ミリモル)を得る。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.61(br s, 2H), 8.75(m, 2H), 8.34(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.55(m, 3H), 4.55(m, 2H), 4.25(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.73(m, 1H)。ESI MS,  $[M+H]^+ = 488$ 。

【0438】

実施例107

トリフルオロ酢酸チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]アミド

30

A. [1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル

(2-オキソピロリジン-3-(R)-イル)カルバミン酸t-ブチルエステル(312mg, 1.56ミリモル)および7-ブロモメチルー1-クロロイソキノリン(440mg, 1.72ミリモル)を出発物質とし、実施例101Dに記載の操作法を用いる。粗生成物を50~100%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製する。生成物画分を合わせ、濃縮し、淡黄色の粉末として生成物(471mg, 1.25ミリモル)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.28(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 5.50(br s, 1H), 4.77(d, 1H), 4.65(d, 1H), 4.31(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.47(s, 9H)。ESI MS,  $[M+H]^+ = 376$ 。

40

【0439】

B. トリフルオロ酢酸3-(R)-アミノ-1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン

[1-(1-クロロイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル(384mg, 1.02ミリモル)、フェノール(962mg, 10.2ミリモル)、および無水酢酸アンモニウム(1.576g, 20.4ミリモル)を密封試験管内で合わせ、一夜100°Cに加熱する。冷却し、アセトニトリル(20ml)および水(20ml)を添加し、相を分離させる。水相を酢酸エチルで洗浄し、濃縮乾固させる。濃縮して得られた残存物をメタノールに抽出し、固体を濾去し、濾液

50

を濃縮する。残存物を10%アセトニトリル／水（2%トリフルオロ酢酸）に溶解し、10～30%アセトニトリル／水（0.1%トリフルオロ酢酸）の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し、生成物を高真空下に乾燥する。白色粉末として単離する（88mg, 0.238ミリモル）。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.11(br s, 2H), 8.43(br s, 2H), 8.37(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.83(dd, 1H), 7.69(d, 1H), 7.24(d, 1H), 4.66(d, 1H), 4.59(d, 1H), 4.09(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.38(m, 1H), 1.96(m, 1H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=257。

#### 【0440】

C. トリフルオロ酢酸チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸[1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル]アミドトリフルオロ酢酸3-(R)-アミノ-1-(1-アミノイソキノリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン(80mg, 0.216ミリモル)およびジイソプロピルアミン(140mg, 1.08ミリモル)をアセトニトリル(12ml)に溶解し、15分間室温で攪拌した後、アセトニトリル(8ml)中の溶液としてチエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホンクロリドを滴加する。反応混合物を一夜室温で放置し、水(4ml)を添加し、溶液を真空下に濃縮してアセトニトリル(溶液約4ml)を除去する。75%アセトニトリル／水(4ml)を添加し、生成物を10～40%アセトニトリル／水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥して白色粉末として生成物(52mg, 0.092ミリモル)を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.12(br s, 2H), 8.86(d, 1H), 8.77(br d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.61(d, 1H), 4.47(d, 1H), 4.36(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.21(m, 1H), 1.74(m, 1H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=454。

#### 【0441】

##### 実施例108

トリフルオロ酢酸1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル)アミノ]ピロリジン-2-オン

A. [1-(4-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル

親電子物質として7-ブロモメチル-4-クロロキノリンを用い、実施例101Dに記載の操作法を用いる。粗生成物を1～20%メタノール／酢酸エチルを用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィーで精製する。生成物画分を合わせ、濃縮し、得られた半固体／油状物をエーテルで磨砕して白色粉末として生成物を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.83(d, 1H), 8.17(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.22(d, 1H), 4.66(d, 1H), 4.57(d, 1H), 3.20(m, 2H), 2.23(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.39(s, 9H)。ESI MS, [M+H]<sup>+</sup>=376。

#### 【0442】

B. 塩酸3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン

[1-(4-クロロキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル(250mg, 0.665ミリモル)、フェノール(626mg, 6.65ミリモル)および無水酢酸アンモニウム(513mg, 6.65ミリモル)を合わせ、一夜窒素下還流装置を用いて100℃に加熱する。室温に冷却し、アセトニトリル(20ml)および水(20ml)を添加する。溶液を2層(両者とも生成物を含む)に分離し、これを濃縮乾固し、そして20～40%アセトニトリル／水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離による分取逆相HPLCで個々に精製する。各生成物画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し、残存物を一夜高真空下に乾燥する。[1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]カルバミン酸t-ブチルエステル中間体をメタノールに溶解し、溶液が飽和するまで乾燥HCl(g)を

バブリングしながら 0 °C に冷却する。反応混合物を 2 時間室温で放置し、真空下に濃縮する。残存物をエーテルで洗浄し、無色の粉末として純粋な生成物 (170mg, 0.516 ミリモル) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.15(br s, 2H), 8.75(br s, 2H), 8.50(d, 1H), 8.35(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.53(d, 1H), 6.79(d, 1H), 4.71(d, 1H), 4.58(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.13(m, 1H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=257$ 。

#### 【0443】

C. トリフルオロ酢酸 1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル)アミノ]ピロリジン-2-オン塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オンの代わりに塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オンを出発物質として用いるほかは、実施例 103 と同様に操作する。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.39(s, 1H), 9.73(br s, 1H), 8.97(br s, 2H), 8.38(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 6.64(s, 1H), 4.65(m, 2H), 4.54(d, 1H), 4.46(d, 1H), 4.15(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.46(m, 1H), 2.05(m, 1H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=420$ 。

#### 【0444】

##### 実施例 109

トリフルオロ酢酸 1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[3-(5-クロロチオフェン-2-イル)アシルアミノ]ピロリジン-2-オン塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)ピロリジン-2-オン (40mg, 0.12 ミリモル) および粉末炭酸カリウム (80mg, 0.58 ミリモル) を DMF (1ml) に溶解/懸濁し、この溶液に DMF (1ml) 中の溶液として 3-(5-クロロチオフェン-2-イル)アシルブロミド (30mg, 0.126 ミリモル) を添加する。反応混合物を 10 分間超音波処理し、次に一夜室温で攪拌する。ジメチルホルムアミドを空気渦流噴射器上 45 °C / 25 psi で除去し、残存物をメタノール (2 × 10ml) に抽出し、固体を濾去する。濾液を濃縮し、粗製の物質を 20 ~ 60 % アセトニトリル/水 (0.1 % トリフルオロ酢酸) の勾配溶離による分取逆相 HPLC で精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、そして水溶液を凍結乾燥してオフホワイトの粉末として生成物 (15mg, 0.028 ミリモル) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  9.64(br s, 3H), 8.79(s, H), 7.68(d, H), 7.59(dd, 1H), 7.08(d, H), 6.95(d, H), 5.96(m, H), 4.71(d, J), 4.64(d, H), 4.25(t, H), 3.87(d, H), 3.37(m, 2H), 2.47(m, H), 2.05(m, H)。ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=414$ 。

#### 【0445】

##### 実施例 110

トリフルオロ酢酸 N-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキシピロリジン-3-(S)-イル]-3-(5-クロロチオフェン-2-イル)アクリルアミド

2-(5-クロロチオフェン-2-イルオキシ)酢酸の代わりに 3-(5-クロロチオフェン-2-イル)アクリル酸を用いるほかは、実施例 102 と同様に操作する。

ESI MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+=428$ 。

#### 【0446】

##### 実施例 111

トリフルオロ酢酸 1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノ]ピロリジン-2-オン 2-クロロメチル-1- $\epsilon$ -ブトキシカルボニル-5-クロロベンズイミダゾールおよび 2-クロロメチル-1- $\epsilon$ -ブトキシカルボニル-6-クロロベンズイミダゾールの混合物を 2-プロモメチル-1- $\epsilon$ -ブトキシカルボニル-5-クロロインドールの代わりに用いるほかは、実施例 103 と同様に操作する。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 422$ 。

【0447】

実施例 112

トリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] [2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホンル] アミノ } 酢酸メチルエステル

3-(R)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) ピリジン-2-オンの代わりにトリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミノ } 酢酸 *t*-ブチルエステルを、そして、6-クロロチオフェン-2-スルホンクロリドの代わりに2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホンクロリドを用いるほかは実施例 106Eと同様の操作を行なう。中間体の *t*-ブチルエステルを10~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離による分取逆相HPLCで単離する。生成物画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し、中間体を高真空下一夜乾燥する。乾燥した物質をメタノールに溶解し、飽和するまで溶液にHCl(g)をバブリングしながら0℃に冷却する。一夜室温で攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮乾固し、残存物を20%アセトニトリル/水(2%トリフルオロ酢酸)に溶解し、20~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸)の勾配溶離による分取逆相HPLCで精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥し、白色粉末として生成物を得る。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 536$ 。

【0448】

実施例 113

トリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ ] 酢酸メチルエステル

塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) ピロリジン-2-オンの代わりにトリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミノ } 酢酸 *t*-ブチルエステルを用いるほかは実施例 103と同様に操作する。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493$ 。

【0449】

実施例 114

トリフルオロ酢酸 { [1-(アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] [3-(5-クロロチオフェン-2-イル) アリル] アミノ } 酢酸メチルエステル

塩酸 3-(S)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) ピロリジン-2-オンの代わりにトリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミノ } 酢酸 *t*-ブチルエステルを、そして、添加した2-ブロモメチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-5-クロロインドールの代わりに3-(5-クロロチオフェン-2-イル) アリルブロミドを用いるほかは実施例 103と同様の操作を行なう。 ESI MS,  $[M+H]^+ = 486$ 。

【0450】

実施例 115

トリフルオロ酢酸 { 1-[1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル]-3-(5-クロロチオフェン-2-イル) ウレイド } 酢酸メチルエステル

3-(R)-アミノ-1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) ピリジン-2-オンの代わりにトリフルオロ酢酸 { [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] アミノ } 酢酸 *t*-ブチルエステルを用いるほかは実施例 104と同様の最初の操作を行なう。尿素のみが認められ、アミドは認められな

い。中間体の  $\alpha$ -ブチルエステルを 10～100% アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸) の勾配溶離による分取逆相 HPLC で単離する。生成物画分を合わせ、溶媒を真空下に除去し中間体を高真空下一夜乾燥する。乾燥した物質をメタノールに溶解し、飽和するまで溶液に HCl (g) をバブリングしながら 0℃ に冷却する。一夜室温で攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮乾固し、残存物を 20% アセトニトリル/水 (2% トリフルオロ酢酸) に溶解し、20～60% アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸) の勾配溶離による分取逆相 HPLC で精製する。生成物画分を合わせ、アセトニトリルを真空下に除去し、水溶液を凍結乾燥し、白色粉末として生成物を得る。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 489$ 。

【0451】

10

実施例 116

トリフルオロ酢酸 N- [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] -3- (5-クロロチオフェン-2-イル) アクリルアミド

(S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例 110 と同様の操作法を用いる。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 428$ 。

【0452】

実施例 117

トリフルオロ酢酸 1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -3- (R) - [ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン

20

(S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例 103 と同様の操作法を用いる。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 421$ 。

【0453】

実施例 118

トリフルオロ酢酸 1- [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] -3- (5-クロロチオフェン-2-イル) 尿素およびトリフルオロ酢酸 5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] アミド

30

(S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例 104 と同様の操作法を用いる。

尿素: ESI MS,  $[M+H]^+ = 417$ 。アミド: ESI MS,  $[M+H]^+ = 402$ 。

【0454】

実施例 119

トリフルオロ酢酸 { [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ } 酢酸メチルエステル

A. { [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] アミノ } 酢酸  $\alpha$ -ブチルエステル

40

(S) 配置ではなく (R) 配置のエナンチオマーを出発物質とし、実施例 105 B と同様の最初の操作法を用いる。カラムクロマトグラフィーで純粋な物質が得られるため HPLC 精製は行なう必要は無い。生成物は遊離の塩基として単離する。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 372$ 。

【0455】

B. トリフルオロ酢酸 { [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (R) -イル] (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ } 酢酸メチルエステル

出発物質としてトリフルオロ酢酸 { [1- (4-アミノキナゾリン-7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3- (S) -イル] アミノ } 酢酸  $\alpha$ -ブチルエステルの代わりに

50

{ [1 - (4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - (R) - イル] アミノ } 酢酸  $\alpha$  - ブチルエステルを用いたほかは実施例 113 と同様に操作する。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493$ 。

#### 【0456】

##### 実施例 120

トリフルオロ酢酸 1 - (4 - アミノキノリン - 7 - イルメチル) - 3 - (S) - [ (5 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ ] ピロリジン - 2 - オン塩酸 3 - (S) - アミノ - 1 - (4 - アミノキナゾリン - 7 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オンの代わりに出発物質として塩酸 3 - (S) - アミノ - 1 - (4 - アミノキノリン - 7 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オンを用い、そして、2 - ブロモメチル - 1 -  $\alpha$  - ブトキシカルボニル - 5 - クロロインドールの代わりに 2 - クロロメチル - 1 -  $\alpha$  - ブトキシカルボニル - 5 - クロロベンズイミダゾールおよび 2 - クロロメチル - 1 -  $\alpha$  - ブトキシカルボニル - 6 - クロロベンズイミダゾールの混合物を用いるほかは実施例 103 と同様の操作を行なう。

ESI MS,  $[M+H]^+ = 421$ 。

実施例 121 ~ 138 の化合物は本明細書に記載した方法および試薬と類似のものを用いて合成される。

#### 【0457】

##### 実施例 121

トリフルオロ酢酸 5 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - キナゾリン - 7 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 487, 489$ , Cl パターン。

#### 【0458】

##### 実施例 122

2 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - エテンスルホン酸 [1 - (4 - アミノ - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 470, 472$ , Cl パターン。

#### 【0459】

##### 実施例 123

トリフルオロ酢酸 7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - キナゾリン - 7 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 477$ 。

#### 【0460】

##### 実施例 124

トリフルオロ酢酸 2 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - エテンスルホン酸 [1 - (4 - アミノ - キナゾリン - 7 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 464, 466$ , Cl パターン。

#### 【0461】

##### 実施例 125

トリフルオロ酢酸 6 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - キナゾリン - 7 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル] - アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 488, 490$ , Cl パターン。

#### 【0462】

##### 実施例 126

トリフルオロ酢酸 5 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 (S) - [1 -

(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493, 395$ , Clパターン。

【0463】

実施例 127

トリフルオロ酢酸チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 460$ 。

【0464】

10

実施例 128

トリフルオロ酢酸 6-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493, 495$ , Clパターン。

【0465】

実施例 129

トリフルオロ酢酸 5'-クロロ- [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

20

ESI MS,  $[M+H]^+ = 525, 527$ , Clパターン。

【0466】

実施例 130

トリフルオロ酢酸 2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エテンスルホン酸 (S)-[1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 469, 471$ , Clパターン。

【0467】

実施例 131

トリフルオロ酢酸 5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

30

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493, 495$ , Clパターン。

【0468】

実施例 132

トリフルオロ酢酸 5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493, 495$ , Clパターン。

【0469】

40

実施例 133

トリフルオロ酢酸 5'-クロロ- [2, 2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 525, 527$ , Clパターン。

【0470】

実施例 134

トリフルオロ酢酸チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノ-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]-アミド

50

ESI MS,  $[M+H]^+ = 460$ 。

【0471】

実施例 135

トリフルオロ酢酸 6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノチエノ [2,3-d] ピリミジン-6-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-イル] -アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493, 495$ , Cl パターン。

【0472】

実施例 136

トリフルオロ酢酸 5'-クロロ [2,2'] ビチオフェニル-5-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミド

10

ESI MS,  $[M+H]^+ = 525, 527$ , Cl パターン。

【0473】

実施例 137

トリフルオロ酢酸 チエノ [3,2-b] ピリジン-2-スルホン酸 [1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル] -アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 460$ 。

【0474】

20

実施例 138

6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 [(S)-1-(4-アミノチエノ [3,2-d] ピリミジン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-イル] -アミド

ESI MS,  $[M+H]^+ = 493, 495$ , Cl パターン。

【0475】

同様に以下化合物を本明細書に記載の方法および試薬と類似のものを用いて合成する。

3-[ [1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] -(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] プロピオン酸メチルエステル;

30

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) -(3-エチルブチル) アミノ] ピロリジン-2-オン;

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[ベンジル-(5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン;

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) チアゾール-5-イルメチルアミノ] ピロリジン-2-オン;

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル)-3-(R)-[ (5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) -(ピラゾール-3-イルメチル) ) アミノ] ピロリジン-2-オン;

40

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[ (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン;

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[ (6-クロロチエノ [2,3-b] ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン;

1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-3-(S)-[ (1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン;

3-{ [1-(4-アミノキナゾリン-7-イルメチル)-2-オキソピロリジン-3-(S)-イルアミノ] メチル} -1H-キノリン-2-オン;

1-(7-アミノチエノ [3,2-b] ピリジン-2-イルメチル)-3-(R)-[ (

50

5-クロロ-1H-インドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン;  
2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホン酸 [2-オキソ-1-(1H-  
ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-3-(R)-イル] アミ  
ド;

{ [2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] - [2-オキソ-1-  
(1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-3-(R)-イル  
] アミノ } 酢酸イソプロピルエステル;

1-(4-アミノキノリン-7-イルメチル) -3-(R)- [ (5-クロロ-1H-イン  
ドール-2-イルメチル) アミノ] ピロリジン-2-オン; および

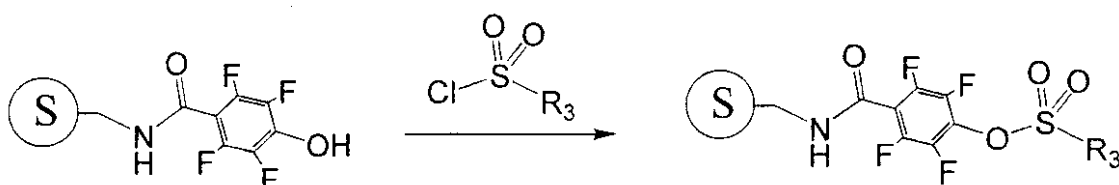
5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-スルホン酸 [1-(4-アミノキノリン-  
7-イルメチル) -2-オキソピロリジン-3-(R)-イル] アミド。

10

【0476】

製造例 1

【化111】



20

反応容器に4-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラフルオロベンズアミドメチルーコポリ  
(スチレン-1%-ジビニルベンゼン)-樹脂(0.20g, 0.15ミリモル)を入れる。  
各容器を塩化メチレン(2ml)で10分間、次いで芳香族スルホニルクロリド(0.4  
5ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミン(0.104ml, 0.60ミリモル)で処  
理する。容器を密封し、約16時間攪拌する。反応混合物を個別に濾過し、順次、20%  
DMF水溶液(10×)、THF(5×)およびジクロロメタン(5×)で洗浄し、つぎ  
に一夜周囲温度で真空中に乾燥する。例えば6-クロロベンゾチオフェン-2-スルホニ  
ル) オキシ-2,3,5,6-テトラフルオロベンズアミドメチルーコポリ(スチレン-1  
%-ジビニルベンゼン)-樹脂のデータは以下の通りである。

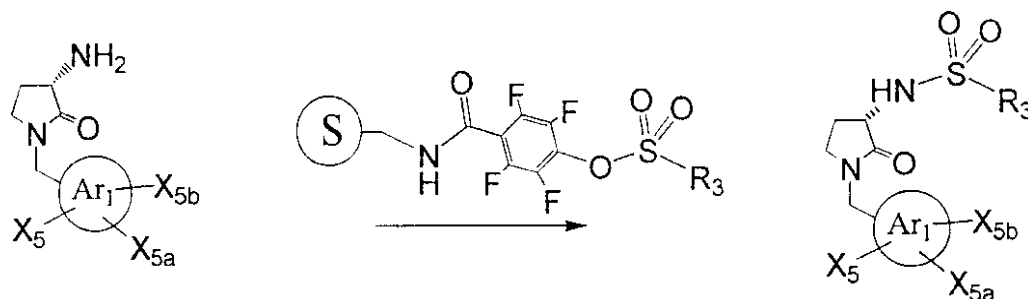
$^{19}\text{F-NMR}$  d -144.572, -145.608;  $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$  1684 (C=O ストレッチ), 1391 (不斉  $\text{SO}_2$  ス  
トレッチ) 1195, 1177(対称  $\text{SO}_2$  ストレッチ)。

30

(p156 data)

【0477】

【化112】



40

【0478】

反応容器に上記したとおり製造したアリールスルホニルオキシ-2,3,5,6-テトラフ  
ルオロベンズアミドメチルーコポリ(スチレン-1%-ジビニルベンゼン)-樹脂(0.  
024g, 0.012ミリモル)を入れる。樹脂をDMFで膨潤させ、つぎにDMF中ア  
ミンの0.01M溶液(1ml, 0.01ミリモル)で処理する。容器をアルミホイルで覆い  
、72時間攪拌する。反応の進行はTLCでモニタリングし、反応が遅い場合は1,5,7-  
トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン樹脂を添加する。反応混合物を個々に濾  
過し、樹脂をメタノールで洗浄する。濾液を窒素気流下に濃縮する。残存物をメタノール

50

に再溶解し、更に2回濃縮する。得られた残存物を塩化メチレン中20%トリフルオロ酢酸(1ml)で処理し、一夜攪拌する。反応混合物を窒素気流下に濃縮する。塩化メチレン(1ml)を添加し、窒素気流下に濃縮する。メタノール(1ml)を添加し、窒素気流下に濃縮する。最終的な残存物をLC/質量スペクトルで分析し、所望の生成物の証拠が各場合とも得られた。例えば、6-クロロベンゾチオフェン-2-スルホニル)オキシ-2,3,5,6-テトラフルオロベンズアミドメチル-コポリ(スチレン-1%-ジビニルベンゼン)-樹脂と2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの反応、次いで、塩化メチレン中20%TFAを用いた脱保護より得られる生成物のデータはM+H=461である。この物質は500nM未満の第Xa因子に対するIC<sub>50</sub>値を有していた。

10

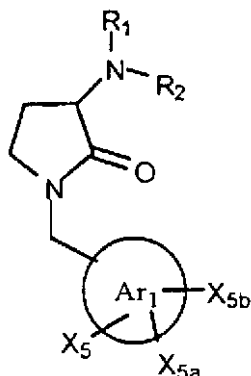
## 【0479】

本製造例に記載の方法により、2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル、2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルおよび2-(3-(S)-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルを14種のアリールスルホニルオキシ-2,3,5,6-テトラフルオロベンズアミドメチル-コポリ(スチレン-1%-ジビニルベンゼン)-樹脂と反応させ、脱保護の後、以下の式に包含される化合物が得られる。

## 【0480】

20

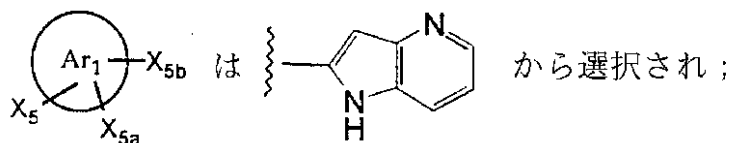
## 【化113】



30

式中、

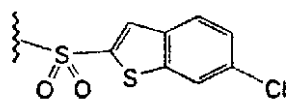
## 【化114】



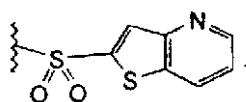
R<sub>1</sub>はHであり；そしてR<sub>2</sub>は下記式：

## 【化115】

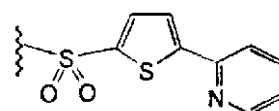
40



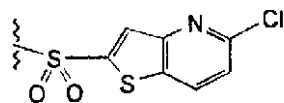
LCMS: M + H = 461



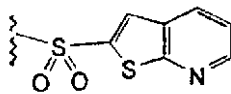
LCMS: M + H = 428



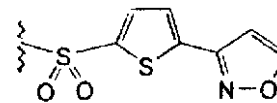
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 462

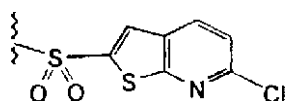


LCMS: M + H = 428

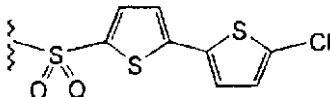


LCMS: M + H = 444

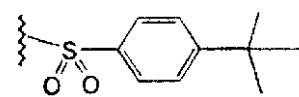
10



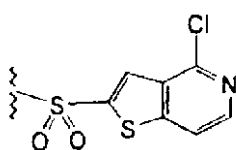
LCMS: M + H = 462



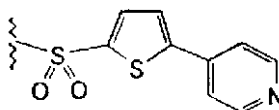
LCMS: M + H = 493



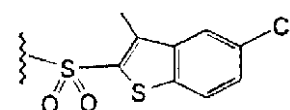
LCMS: M + H = 427



LCMS: M + H = 462

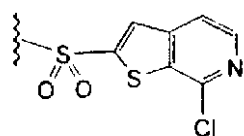


LCMS: M + H = 454

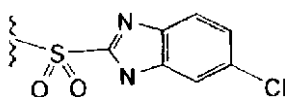


LCMS: M + H = 475

20



LCMS: M + H = 462



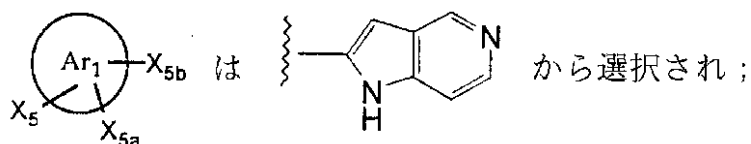
LCMS: M + H = 445

よりなる式の群から選択されるか；

【0 4 8 1】

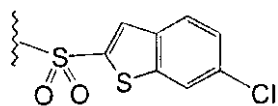
または

【化 1 1 6】

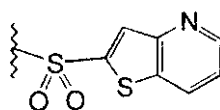
R<sub>1</sub>はHであり；そしてR<sub>2</sub>は下記式：

【化 1 1 7】

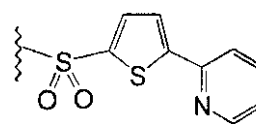
30



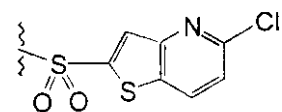
LCMS: M + H = 461



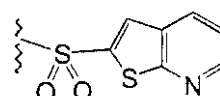
LCMS: M + H = 428



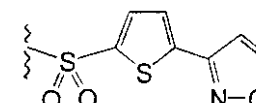
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 462

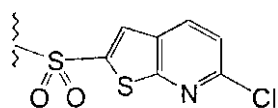


LCMS: M + H = 428

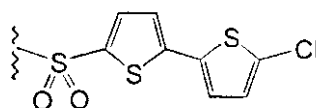


LCMS: M + H = 444

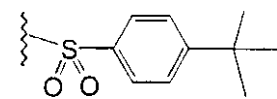
10



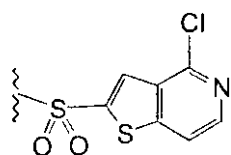
LCMS: M + H = 462



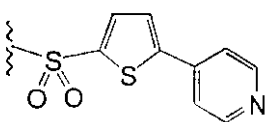
LCMS: M + H = 493



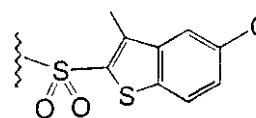
LCMS: M + H = 427



LCMS: M + H = 462

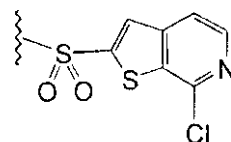


LCMS: M + H = 454

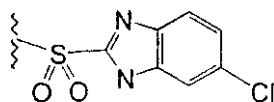


LCMS: M + H = 475

20



LCMS: M + H = 462



LCMS: M + H = 445

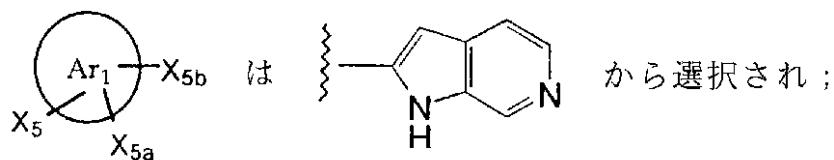
30

よりなる式の群から選択されるか；

【0482】

または、

【化118】

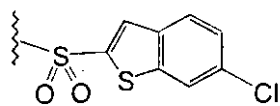


から選択され；

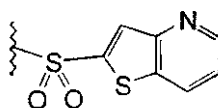
40

R<sub>1</sub>はHであり；そしてR<sub>2</sub>は下記式：

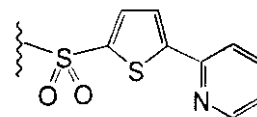
【化119】



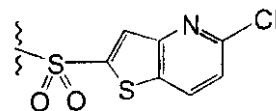
LCMS: M + H = 461



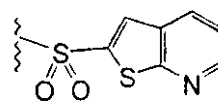
LCMS: M + H = 428



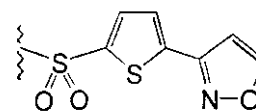
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 462

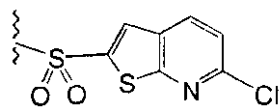


LCMS: M + H = 428

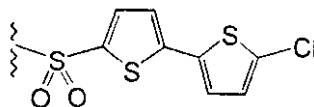


LCMS: M + H = 444

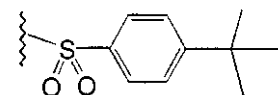
10



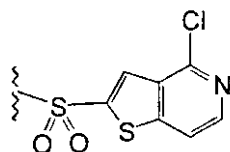
LCMS: M + H = 462



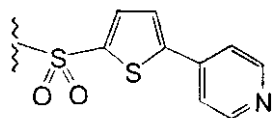
LCMS: M + H = 493



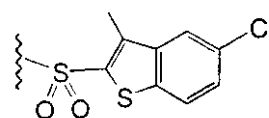
LCMS: M + H = 427



LCMS: M + H = 462

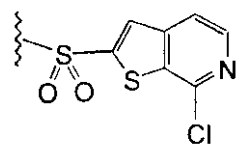


LCMS: M + H = 454

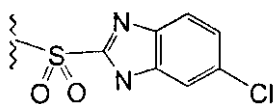


LCMS: M + H = 475

20



LCMS: M + H = 462



LCMS: M + H = 445

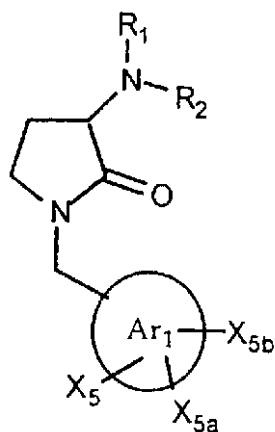
30

よりなる式の群から選択される。

【0483】

本明細書に記載の方法により、以下の式に包含される化合物が得られる。

【化120】

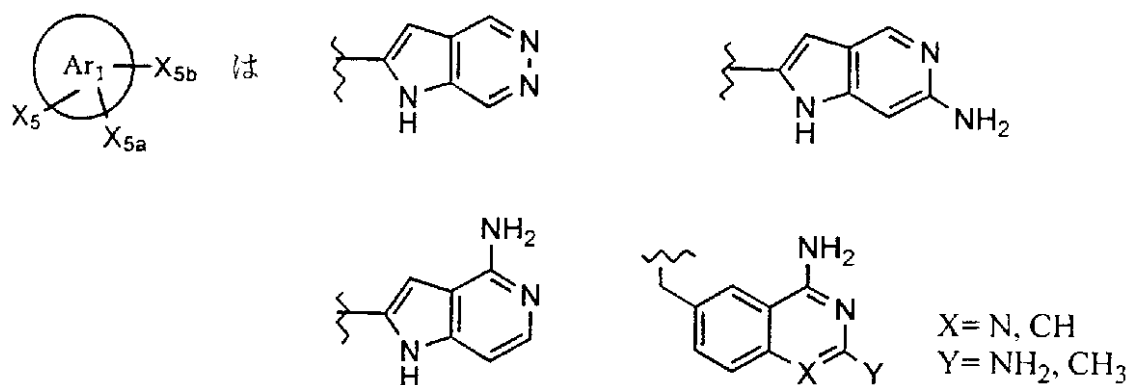


40

式中、

【化121】

50

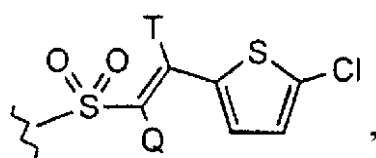


10

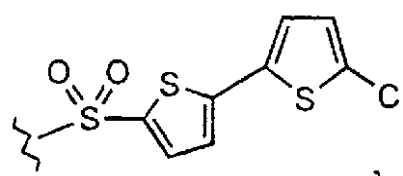
から選択され；

$R_1$ はHであり；そして $R_2$ は下記式：

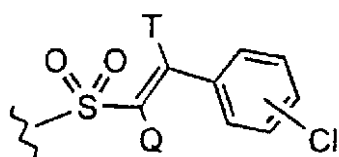
【化 1 2 2】



$Q, T = H, CH_3, F, Cl$

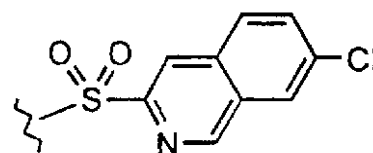


20



$Q, T = H, CH_3, F, Cl$

および

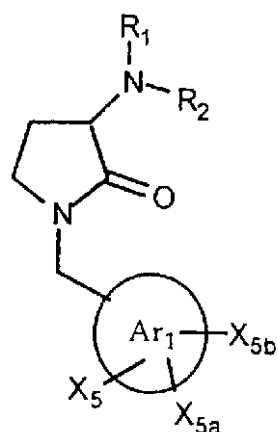


よりなる式の群から選択される。

【0 4 8 4】

本明細書に記載の方法により、以下の式に包含される化合物が得られる。

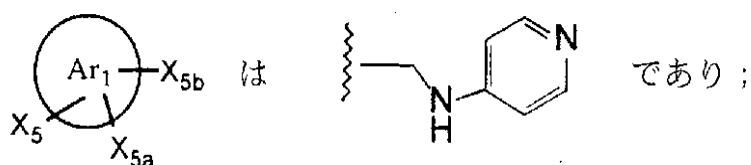
【化 1 2 3】



40

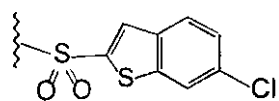
式中、

【化 1 2 4】

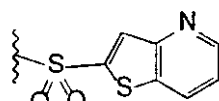


$R_1$ はHであり；そして $R_2$ は下記式：

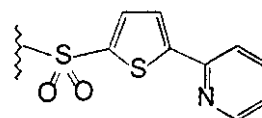
【化 1 2 5】



LCMS:  $M + H = 451$

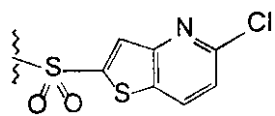


LCMS:  $M + H = 418$

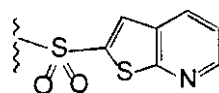


LCMS:  $M + H = 444$

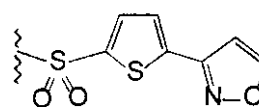
10



LCMS:  $M + H = 452$

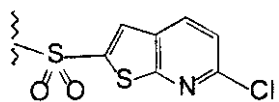


LCMS:  $M + H = 418$

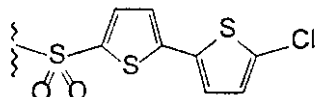


LCMS:  $M + H = 434$

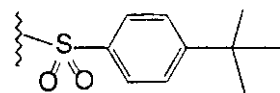
20



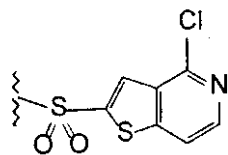
LCMS:  $M + H = 452$



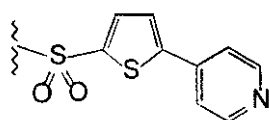
LCMS:  $M + H = 483$



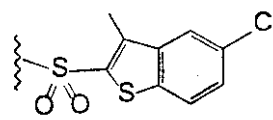
LCMS:  $M + H = 417$



LCMS:  $M + H = 452$

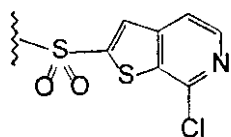


LCMS:  $M + H = 444$

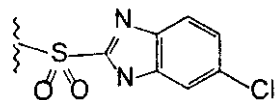


LCMS:  $M + H = 465$

30



LCMS:  $M + H = 452$



LCMS:  $M + H = 435$

よりなる式の群から選択される。

【0 4 8 5】

本明細書に記載の分子は第X a 因子の活性を制御する凝固カスケードにおける最後から2番目の酵素を阻害する能力を有するため、血液の凝固を抑制する。遊離の第X a 因子およびプロトロンビナーゼ複合体（第X a 因子、第V a 因子、カルシウムおよびリン脂質）に組み込まれた第X a 因子の活性の双方が式 I の化合物により阻害される。第X a 因子の活性の阻害は、阻害剤と酵素の間の直接の複合体形成により可能となり、このため、血漿中のコファクターであるアンチトロンビンIIIとは無関係である。第X a 因子の活性の効果的な阻害は、化合物を経口投与、連続静注、単回静脈内投与、または他の何れかの非経腸経路により、プロトロンビンからの第X a 因子誘発トロンビン形成を妨害する所望の作用が得られるように投与することにより達成される。

40

50

## 【0486】

抗凝固療法は静脈および動脈の血管の双方の種々の血栓状態の治療および予防を意図している。動脈系においては、異常な血栓の形成は主に冠動脈、脳血管および末梢血管に関わっている。これらの血管の血栓による閉塞に関わる疾患は主に急性心筋梗塞（AMI）、不安定アングナ、血栓塞栓症、血栓溶解剤投与に伴う急性の血管閉塞、および、経皮経管冠動脈血管形成術（PTCA）、一過性の虚血発作、卒中、間欠的跛行および冠動脈または末梢動脈のバイパス移植（CAGB）である。長期の抗凝固剤投与はPTCAおよびCAGBの後に起こる場合が多い血管の管腔狭窄（再狭窄）の防止において、および、長期の血液透析患者における血管の確保開通性の維持において有益である。静脈血管に関しては、病理学的な血栓の形成は腹部、膝および臀部の手術後の下肢の静脈において起こる場合が多い（深静脈血栓、DVT）。DVTは更に患者の肺血栓塞栓形成の危険性を高める。全身性の散在性血管内凝固症（DIC）は敗血症性ショック、特定のウイルス感染症および癌の間に双方の血管系に共通して起こる。この症状は幾つかの臓器系の微小血管構造全体に渡る致命的なトロンビンの形成をもたらす凝固因子とその血漿中の阻害剤の急速な消費を特徴とする。上記した適応症には抗凝固剤療法が必要な臨床状況の一部も包含する。急性または慢性の予防的な抗凝固剤療法の何れかが必要な状況は当業者の知るところである。

10

## 【0487】

本発明の化合物は単独で、または、他の診断薬、抗凝固剤、抗血小板剤またはフィブリン溶解剤と組合せて使用してよい。例えば、第Xa因子の活性の阻害剤を標準的なヘパリン、低分子量ヘパリン、直接トロンビン阻害剤（即ちヒルジン）、アスピリン、フィブリンノーゲン受容体拮抗剤、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、および／または、組織プラスミノゲン活性化剤と組合せて投与することは、より大きい抗血栓または血栓溶解の作用または効力をもたらす。本明細書に記載する化合物はヒトを含む霊長類のような種々の動物において血栓による合併症を治療するために投与してよい。第Xa因子の阻害は血栓症状を有する個体の抗凝固剤療法において有用であるのみならず、貯留された全血の凝固を防止したり、試験または保存用の生体試料中の凝固を防止する等、血液の凝固の防止が必要な如何なる場合においても有用である。即ち、第Xa因子活性の阻害剤は第Xa因子を含有するか、またはそれが疑われ、そして、血液凝固を抑制することが望ましい如何なる媒体にも添加したりこれと接触させることができる。

20

30

## 【0488】

抗凝固剤としての用途に加えて、第Xa因子の活性の阻害剤はトロンビンの発生が病理学的役割を演じていると考えられる他の生理学的状態の治療または防止において利用できる。例えば、トロンビンは、細胞表面のトロンビン受容体の特異的解離および活性化を介して多くの異なる細胞型を調節する能力を有することから、関節炎、癌、アテローム性動脈硬化症、冠動脈血管形成術後の再狭窄、およびアルツハイマー病のような慢性および変性性の疾患の罹患率および死亡率に寄与すると考えられている。第Xa因子活性の阻害はトロンビンの生成を効果的にブロックし、これにより種々の細胞型に対するトロンビンの如何なる病理学的作用をも中和する。

## 【0489】

本発明の更に別の特徴によれば、式Iの化合物または式Iの化合物を含有する組成物の治療有効量を患者に投与することを包含する、第Xa因子活性の阻害剤の投与により軽減することのできる生理学的状態、例えば前述した症状に罹患しているか、その可能性のあるヒトまたは動物の患者の治療方法を提供する。「有効量」とは第Xa因子の活性を阻害し、これにより所望の治療作用をもたらすのに有効な、本発明の化合物の量を意味する。

40

## 【0490】

本発明はまた、製薬上許容しうる担体またはコーティングと共に式Iの化合物少なくとも1種を含有する医薬組成物も包含する。実際には本発明の化合物は一般的に非経腸、静脈内、皮下、筋肉内、結腸内、鼻内、腹腔内、肛門内または経口投与してよい。

50

## 【0491】

本発明の生成物は最も適する経路により投与可能な形態で存在してよく、本発明はヒトまたは獣医用薬剤として使用するのに適する本発明の生成物少なくとも1種を含有する医薬組成物に関する。これらの組成物は1種以上の製薬上許容しうる補助剤または賦形剤を用いて慣用的な方法に従って製造してよい。補助剤には特に稀釈剤、滅菌水性媒体および種々の非毒性の有機溶媒が包含される。組成物は錠剤、丸薬、顆粒、坐薬、粉末、水性の溶液または懸濁液、注射溶液、エリキシルまたはシロップの形態で存在してよく、製薬上許容しうる製造物を得るために甘味料、フレーバー、着色料または安定化剤よりなる群から選択される1種以上の物質を含有することができる。

## 【0492】

ビヒクルおよびビヒクル中の活性物質の含有量の選択は一般的に生成物の溶解度および化学特性、特定の投与様式および薬学的慣行で観察されるべき条件により決定される。例えば、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸2カルシウムのような賦形剤、および澱粉、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩類のような錠剤崩壊剤をステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような潤滑剤と組合せて錠剤の製造に用いてよい。カプセルを製造するためには、乳糖と高分子量ポリエチレングリコールを使用することが好都合である。水性懸濁液を使用する場合は、それらは乳化剤または懸濁を促進する物質を含有することができる。スクロース、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールおよびクロロホルムまたはこれらの混合物のような希釈剤も使用してよい。

## 【0493】

非経腸投与のためには植物油、例えばゴマ油、グラウンドナッツ油またはオリーブ油、水およびプロピレングリコールのような水性-有機性の溶液、オレイン酸エチルのような注射用有機エステル並びに製薬上許容しうる塩の滅菌水溶液中の本発明の生成物の乳液、懸濁液または溶液を使用する。本発明の生成物の塩の溶液は筋肉内または皮下への注射による投与のために特に適している。純粋な蒸留水中の塩の溶液も含む水溶液は、そのpHが適切に調節されており、適宜緩衝されており、十分な量のグルコースまたは塩化ナトリウムで等張化されており、そして加熱、照射またはマイクロ濾過により滅菌されている限り、静脈内投与のために使用してよい。

## 【0494】

本発明の化合物を含有する適当な組成物は従来の方法で製造してよい。例えば、本発明の化合物をネブライザーまたは懸濁液または溶液のエアロゾル中で使用するのに適する担体中に溶解または懸濁するか、または、乾燥粉末吸入器で使用するために適する固体担体に吸収または吸着させてよい。

直腸投与に適する固体組成物は知られた方法に従って製剤され式Iの化合物少なくとも1種を含有する坐薬を包含する。

## 【0495】

本発明の組成物中の活性成分のパーセントは変化してよく、適当な用量が得られるような比率を構成できなければならない。当然ながら、ほぼ同時に数単位の剤形を投与してよい。使用される用量は医師が決め、所望の治療効果、投与経路および治療期間、および、患者の症状に応じて変化する。大人の場合は用量は一般的に吸入では一日当たり約0.01~約100、好ましくは約0.01~約10mg/kg体重、経口投与の場合は一日当たり約0.01~約100、好ましくは0.1~70、より好ましくは0.5~10mg/kg体重、そして、静脈内投与の場合は一日当たり約0.01~約50、好ましくは約0.01~約10mg/kg体重である。特定の場合各々において、年齢、体重、一般的健康状態および医薬品の効果に影響する他の特性のような、治療対象に特有の要因に応じて決定される。

## 【0496】

本発明の生成物は所望の治療効果を得るために必要な頻度で投与してよい。患者の一部はより高用量または低用量に対して急速に応答する場合があります、より少ない維持用量で十分である場合もある。また患者によっては、特定の各患者の生理学的要求性に従って一日当

10

20

30

40

50

たり1～4回の投与比率でより長期間の投与を必要とする場合もある。一般的に活性生成物は一日当たり1～4回経口投与してよい。当然ながら患者によっては一日当たり1または2回以下を処方する必要がある場合もある。

本発明に包含される化合物は、ヒトおよび他の哺乳類において試験結果が薬理学的活性に相関すると考えられる文献記載の試験に従って顕著な薬理学的活性を示す。以下の薬理学的試験の結果は本発明の化合物の典型的な特性である。

#### 【0497】

##### 酵素検定

本発明の化合物が第Xa因子、トロンビン、トリプシン、組織プラスミノゲン活性剤（t-P A）、ウロキナーゼプラスミノゲン活性化剤（u-P A）、プラスミンおよび活性化蛋白質Cの阻害剤として作用する能力は精製された酵素を用いて酵素活性を50%失わせる阻害剤の濃度（IC<sub>50</sub>）を測定することにより評価する。

10

#### 【0498】

全ての酵素検定は1nMの最終酵素濃度を用いて96穴のマイクロタイタープレート中室温で行う。第Xa因子およびトロンビンの濃度は活性部位の滴定により測定し、全ての他の酵素の濃度は製造元により供給された蛋白質濃度に基づく。本発明の化合物をDMSOに溶解し、対応する緩衝液で希釈し、最大最終DMSO濃度1.25%で検定する。緩衝液と酵素が入っており5～30分間予備平衡化したウエルに化合物の希釈液を添加する。基質を添加することにより酵素反応を開始し、ペプチド-p-ニトロアニリド基質の加水分解による呈色をVmaxマイクロプレートリーダー（Molecular Devices）上で405nmで5分間連続してモニタリングする。上記条件下では10%未満の基質が全ての検定で利用される。測定された初期速度を用いて対照速度の50%低下をもたらす阻害剤の量（IC<sub>50</sub>）を計算する。つぎに競合的阻害の速度論的過程を想定してCheng-Prusoffの式（ $IC_{50} = K_i [1 + [S]/K_m]$ ）に従って見かけのK<sub>i</sub>値を求める。

20

#### 【0499】

例えば、トリフルオロ酢酸7-メトキシナフタレン-2-スルホン酸[1-(1,6-ジアミノイソキノリン-7-イルメチル)-2-オキシピロリジン-3-(S)-イル]アミドは80nMのK<sub>i</sub>値を有している。

別のin vitroの検定を用いて正常ヒト血漿中の本発明の化合物の力価を評価する。活性化部分トロンボプラスチン時間は第Xa因子のin situの発生、そのプロトロンビナーゼ複合体への組込みおよびその後のトロンビンおよびフィブリンの発生に続く最終的な検定終点としての凝固塊の形成に依存する血漿系の凝固検定である。この検定は一般的に使用されている抗凝固剤ヘパリン並びに臨床試験中の直接作用性抗トロンビン剤ex vivoの作用をモニタリングするために現在臨床で用いられている。従って、in vitro検定での活性はin vivoの抗凝固活性の代理マーカーと考えられる。

30

#### 【0500】

##### ヒト血漿系凝固検定

活性化部分トロンボプラスチン凝固時間はMLA Electra 800装置で2連で測定する。クエン酸塩化正常ヒトプール血漿（George King Biomedical）100mlをTris/NaCl緩衝液（pH7.5）中の本発明の化合物100mlの入ったキュベットに入れ、装置に装着する。3分加温の後、装置は自動的に活性化セファロプラスチン試薬（Actin, Dade）100ml次いで0.035M CaCl<sub>2</sub> 100mlを添加し凝固反応を開始する。凝固塊の形成は分光光度計により秒単位で測定する。化合物の力価は本発明の化合物の不存在下ヒト血漿で測定した対照凝固時間の2倍となるために必要な濃度として定量する。

40

#### 【0501】

本発明の化合物はまた急性血管血栓の2種の十分確立された動物実験モデルにおいてin vivoの抗血栓作用について評価される。頸静脈血栓のウサギモデルおよび頸動脈血栓のラットモデルを用いて、それぞれヒト静脈血栓および動脈血栓の個別の動物モデルの理論的枠組において上記化合物の抗血栓活性を明らかにする。

#### 【0502】

50

## 実験的in vivoウサギ静脈血栓モデル

これは文献で確認されており、ヘパリンを含む数種の抗凝固剤に対して感受性のあることがわかっているフィブリンを豊富に含む静脈血栓の十分特性化されたモデルである (Anti thrombotic Effect of Recombinant Truncated Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis-a Comparison with Low Molecular Weight Haprin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen, and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis, 71, 214-219(1994)。このモデルを使用する目的は頸静脈の損傷および部分的止血部位においてin vivoで発生した静脈血栓 (凝固塊) の形成を防止する化合物の能力を評価することである。

## 【0503】

雌雄のニュージーランド白ウサギ、体重1.5～2kgを、1mg/kg (i.m.) の容量でケタミン35mg/kgおよび5mg/kgキシラジンで麻酔する。右側の頸静脈を麻酔薬注入 (ケタミン/キシラジン17/2.5mg/kg/時、速度約0.5ml/時) および被験物質投与のために挿管する。動脈血圧の記録および採血のために右頸動脈に挿管する。体温はGAYMART-PUMPを用いて39℃に維持する。左の外部の頸静脈を単離し、曝露した2～3cmの血管に沿って全ての分岐血管を結紮する。内部の頸静脈を総頸静脈の分岐部のすぐ上で挿管し、カニューレの先端を総頸静脈に最も近接するまで進める。静脈の1cm断片を非傷害性血管クランプで単離し、最も遠位のクランプのすぐ下で18Gの針を用いて静脈周囲に結紮糸を結びつけることにより相対的な狭窄を形成する。これにより傷害部位に血流低下と止血の部位が形成される。単離した断片を内部頸静脈内のカニューレを介して食塩水で2～3回穏やかにすすぐ。その後、単離した断片に5分間0.5%ポリオキシエチレンエーテル (W-1) 0.5mlを充填する。W-1は断片の内皮細胞の内張りを破壊する洗剤であり、これにより凝固塊形成を開始するための血栓形成性の表面が得られる。5分後、W-1を断片から除去し、断片を再度穏やかに食塩水で2～3回すすぐ。次に血管クランプを外し、血管のこの部分を通る血流を再開させる。凝固塊の形成は30分間行なわせ、その後狭窄結紮部位のすぐ下で静脈を切断し、血流を観察する (血流が無い場合は完全閉塞と記録する)。次に単離した静脈断片全体を結紮し、形成した凝固塊を取り出して計量する (湿重量)。最終凝固塊の重量に対する試験薬剤の作用を1時終点として用いる。動物は更に30分間維持し、抗凝固の最終的な薬力学的測定を行なう。薬剤の投与はW-1による血管傷害の15分前に開始し、凝固塊の形成と成熟の期間を通じて継続する。3種の血液試料 (各々3ml) を採取して、1つはW-1投与直前、2つ目は血管クランプを外した30分後、そして3つ目は実験終了時の止血パラメータの評価に供する。抗血栓作用はビヒクル投与対照動物と比較した場合の本発明の化合物を投与したプレパレーション中の最終凝固塊重量の減少として表す。

## 【0504】

## 実験的in vivoラット動脈血栓モデル

血小板を豊富に含む動脈血栓に対する第Xa因子阻害剤の抗血栓作用を十分特性化されたラット頸動脈FeCl<sub>2</sub>誘発血栓モデルを用いて評価する (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Asepirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef and M.I. Ogletree, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533 (1993); Rat Models of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K.D. Kurtz, B.W. Main, and G.e. Sandusky. Thrombosis Research, 60, 269-280 (1990); The Effect of Thrombin in a Rat Arterial Thrombosis Model, R.J. Broersma, L.W. Kutcher and E.F. Heminger. Thrombosis Research 64, 405-412 (1991)。このモデルはヘパリンおよび直接作用性のトロンビン阻害剤を含む種々の薬剤の抗血栓能力を評価するために広く用いられている。

## 【0505】

体重375～450gのSprague Dawleyラットをナトリウムペントバルビタール (50mg/kg, i.p.) で麻酔する。麻酔が十分なレベルに達した後、頸部の腹側面を剃毛し、無菌

10

20

30

40

50

的手術のために準備する。心電図の電極を接続し、第II誘導を実験期間中を通じてモニタリングする。本発明の化合物の投与のため、および、採血および血圧測定のために、それぞれ、右大腿部の静脈および動脈にPE-50管を挿管する。頸部の腹側面に正中切開を行なう。気管を露出し、PE-240管を挿管して気道の開存性を確保する。右頸動脈を単離し、2本の4-0絹糸を血管に巻きつけて操作を容易にする。電磁血流プローブ（0.95-1mm管腔）を血管に巻きつけて血流を測定する。プローブの遠位に4×4mmのパラフィルム片を血管下に置き、周囲の筋肉床から単離させる。ベースライン血流の測定の後、予め35%FeCl<sub>2</sub>で飽和させておいた2×5mmの濾紙片を10分間プローブから下流の血管の上端に置き、その後取り外す。FeCl<sub>2</sub>は下にある動脈断片内に拡散し、脱内皮化を誘発し、急性の血栓の形成を起こすと考えられる。FeCl<sub>2</sub>浸漬濾紙適用後、血圧、頸動脈血流および心拍数を60分間の観察期間モニタリングする。血管閉塞後（血流ゼロ達成として定義）または開存性が維持されている場合は濾紙適用後60分に、傷害の近位および遠位で動脈を結紮し、血管を切開する。血栓を取り出し、即座に計量し、試験の一次終点として記録する。

10

#### 【0506】

外科的操作の後、対照の血液試料（B1）を採取する。全ての血液試料は動脈カテーテルから採取し、クエン酸ナトリウムと混合して凝固を防止する。各採血の後、カテーテルを0.9%食塩水0.5mlでフラッシュする。本発明の化合物の静脈内（i.v）投与はFeCl<sub>2</sub>の適用前5分に開始する。FeCl<sub>2</sub>の適用と頸動脈血流ゼロ達成時との間の時間を閉塞までの時間（TTO）として記録する。60分以内に閉塞しなかった血管については、TTOの値は60分とする。FeCl<sub>2</sub>の適用5分後に、第2の採血を行なう（B2）。FeCl<sub>2</sub>の適用10分後に、濾紙を血管から外し、動物は残りの実験期間中モニタリングする。血流ゼロに達した後、第3の採血を行ない（B3）、凝固塊を取り出して計量する。テンプレート出血時間の測定は採血と同時に前肢脚指パッド上で行なう。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）およびプロトロンビン時間（PT）よりなる凝固の特性は全血液試料で調べる。場合により本発明の化合物を経口投与する。ラットは標準的な方法で手作業により拘束し、18ゲージの屈曲した投与ニードルを用いて胃内チューブ法により化合物を投与する（5mg/kgの容量）。胃内投与15分後、動物を麻酔し、前述の通り操作する。次に上記したプロトコルに従って実験を行なう。

20

本発明はその精神と本質的な属性から逸脱することなく他の特定の形態において実施してよい。

30

フロントページの続き

|                           |  |                        |
|---------------------------|--|------------------------|
| (51)Int.Cl.               |  | F I                    |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) |  | C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/4439        |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01)    |  | A 6 1 K 31/444         |
| A 6 1 P 9/02 (2006.01)    |  | A 6 1 P 7/02           |
| A 6 1 P 9/04 (2006.01)    |  | A 6 1 P 9/02           |
| A 6 1 P 9/08 (2006.01)    |  | A 6 1 P 9/04           |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    |  | A 6 1 P 9/08           |
|                           |  | A 6 1 P 9/10           |

(72)発明者 ハインズ・ダブルユー・ポールズ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426. カレッジビル. ワージングトンサークル3770

(72)発明者 ジェフリー・エヌ・バートン  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19106-4118. フィラデルフィア. エス・ワシントンスクエア602

(72)発明者 ウィリアム・アール・ユーイング  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19335. ダウニングタウン. グレイストーンレーン805

(72)発明者 ダニエル・エム・グリーン  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19002. アムブラー. ベッツィイレーン49

(72)発明者 マイクル・アール・ベッカー  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19401. ノリスタウン. チャーチロード62

(72)発明者 ユーン・ゴーン  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19403. ノリスタウン. イーグルストリームドライブ108  
. アpartment・ピー61

(72)発明者 ジュリアン・レヴェル  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19468. ロイアーズフォード. フォックスメドウサークル2016

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開平02-152960 (JP, A)  
国際公開第96/040679 (WO, A1)  
国際公開第98/047876 (WO, A1)  
特許第4223560 (JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 401/00-421/14  
C07D 495/04  
A61K 31/33-33/44  
CA/REGISTRY(STN)